

REVISIÓN

Participación de *rafts* en enfermedades neurológicas



U. Meza*, C. Romero-Méndez, S. Sánchez-Armáss y A.A. Rodríguez-Menchaca

Departamento de Fisiología y Biofísica. Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de San Luis Potosí, San Luis Potosí, México

Recibido el 3 de septiembre de 2020; aceptado el 1 de enero de 2021

Accesible en línea el 13 de marzo de 2021

PALABRAS CLAVE

Alzheimer;
Caveola;
Colesterol;
Huntington;
Membrana celular;
Parkinson

KEYWORDS

Alzheimer;
Caveolae;
Cholesterol;
Huntington;
Cell membrane;
Parkinson

Resumen

Introducción: Los *rafts* constituyen nano-dominiros estructurales de naturaleza lipoproteica que propician la eficiente transducción de señales y la modulación de procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática. En el sistema nervioso, la alteración de estos dominios se ha asociado con el desarrollo de diversos padecimientos.

Desarrollo: En el presente artículo se revisa el concepto de *rafts*, los procesos del sistema nervioso en los cuales están involucrados y su papel en distintas afectaciones, entre las que se destacan las enfermedades de Parkinson, Alzheimer y Huntington.

Conclusiones: Dadas las evidencias de su participación en diversas neuropatologías, la preservación y/o reconstitución de los *rafts* se vislumbran como una atractiva estrategia terapéutica. © 2021 Sociedad Española de Neurología. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Role of rafts in neurological disorders

Abstract

Introduction: *Rafts* are function-structural cell membrane nano-domains. They contribute to explain the efficiency of signal transduction at the low physiological membrane concentrations of the signaling partners by their clustering inside specialized signaling domains.

Development: In this article, we review the current model of the membrane *rafts* and their physio-pathological relevance in the nervous system, including their role in Parkinson, Alzheimer, and Huntington diseases.

Conclusions: *Rafts* disruption/dysfunction has been shown to relate diverse neurological diseases. Therefore, it has been suggested that preservation of membrane *rafts* may represent a strategy to prevent or delay neuronal dysfunctions in several diseases.

© 2021 Sociedad Española de Neurología. Published by Elsevier España, S.L.U. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: umeza@uaslp.mx (U. Meza).

Introducción

El modelo actual de la membrana plasmática incluye nano-dominios dinámicos denominados *rafts* o balsas de membrana. Estas estructuras juegan un papel relevante en diversos procesos de señalización celular al promover la convergencia de sus elementos moleculares participantes. En años recientes, los *rafts* han recibido una amplia atención debido a la importancia primordial que la transducción de señales tiene en la totalidad de los procesos fisiológicos. En el caso del sistema nervioso, resulta muy interesante examinar su participación tanto en el ámbito fisiológico como bajo situaciones patológicas. En este artículo se revisa el concepto de *rafts*, su papel en los distintos procesos fisiológicos del sistema nervioso y su relevancia en afectaciones neurológicas como Alzheimer, Parkinson y Huntington.

El concepto de *rafts*

En su icónico modelo, Singer et al.¹ definieron a la membrana plasmática como una bicapa fluida de lípidos que aloja diversos conglomerados proteicos. Resaltaron la distribución homogénea y aleatoria de sus elementos (producto de su libre difusión en el plano de la membrana) y reconocieron la asimetría estructural y funcional entre sus monocapas constitutivas. Desde su publicación, este modelo ha estado sujeto a constante revisión y actualización²⁻⁵. Chapman⁶, por ejemplo, incorporó muy pronto el concepto de la segregación lateral de sus elementos lipídicos en dominios discretos. Concepto que fue retomado por Simons et al.⁷ al plantear su modelo de dominios lipídicos, a partir de sus observaciones sobre la distribución diferencial de esfingolípidos en la membrana plasmática apical de células epiteliales. Simons et al.⁸ resaltaron entonces, la participación del colesterol en el establecimiento y la organización de estos dominios, a los que denominaron *lipid rafts* o balsas lipídicas, y señalaron que estos complejos de glicoesfingolípidos-colesterol se mantienen estrechamente empaquetados y se comportan como unidades estructurales. De esta forma, la membrana plasmática exhibe la coexistencia de al menos dos fases en la extensión de su superficie: líquido ordenado (Lo) y líquido desordenado (Ld). Los *rafts* corresponden a la fase Lo^{4,9,10}. Con respecto a las proteínas constitutivas de la membrana, Simons et al.⁸ señalaron que podrían hallarse incluidas en (o ancladas a) los *rafts*, o bien localizarse fuera de ellos en función de su naturaleza molecular y de sus propiedades termodinámicas. El concepto de balsas lipídicas (*lipid rafts*) fue posteriormente redefinido en favor del concepto actual de balsas de membrana (*membrane rafts*), el cual considera no solo su naturaleza lipídica sino también sus componentes proteicos¹¹. Los *rafts* quedaron así definidos como dominios pequeños (2-200 nm de diámetro), de mayor espesor que la membrana circundante, heterogéneos, enriquecidos en colesterol y esfingolípidos, que compartimentan a una gran variedad de procesos celulares. El modelo vigente de la membrana plasmática contempla la posibilidad de que estos *rafts* puedan estabilizarse (como consecuencia de la activación de receptores a diversos agonistas) y generar plataformas de mayor tamaño a través de interacciones

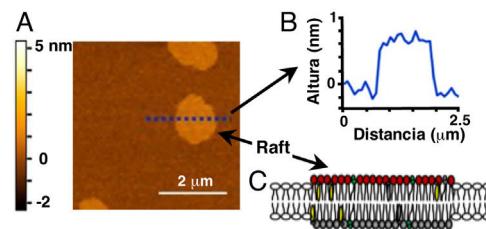


Figura 1 Imagen de dominios tipo *rafts* obtenida por microscopía de fuerza atómica (MFA). A. Imagen topográfica de una bicapa lipídica modelo (60/20/20 mol% dioleoyl fosfatidilcolina/esfingomielina/colesterol) que muestra dominios equivalentes a *rafts* (sin proteínas). A la izquierda, se indica la escala de colores correspondiente con las alturas de la muestra, en nanómetros (nm). B. Gráfico del análisis de las alturas de la muestra en A a lo largo de la línea punteada. El valor cero (0) de la escala de altura corresponde al nivel de las cabezas de los fosfolípidos de la fase Ld, fuera de los *rafts* o fase Lo. C. Representación esquemática de un *raft* en una bicapa lipídica. Imagen adaptada (con permiso) de: Mensch et al.¹³. Copyright ©2018, American Chemical Society.

lípido-lípido, lípido-proteína o proteína-proteína^{3,4}. Se reconocen dos tipos de estos dominios de membrana o *rafts*: balsas planas y caveolas³. Las primeras se alinean en el plano horizontal de la membrana y su caracterización experimental ha sido muy difícil debido a su pequeño tamaño (2-20 nm de diámetro) y gran dinamismo (vida media del orden de 1 ms). Sin embargo, pueden ser transitoriamente estabilizadas (vida media < 1 min) mediante la activación u oligomerización de proteínas-receptores alojadas en ellas¹². Dado lo anterior, una estrategia para su caracterización se ha presentado a través de estudios en membranas modelo donde es posible observar la segregación de dominios (equivalentes a *rafts*) de mayor tamaño y duración¹³ (fig. 1). Las caveolas por su parte, corresponden a invaginaciones de la membrana plasmática de mayor dimensión (50-200 nm de diámetro) y mucho menor dinamismo (vida media > minutos), caracterizadas por la presencia de las proteínas cavinas y caveolinas^{3,8}. En este escenario, Kusumi et al. emplearon la poderosa técnica de seguimiento de molécula única y establecieron que tanto las proteínas como los lípidos constitutivos de la membrana plasmática exhiben dos patrones de difusión característicos: uno de corto alcance (o confinado a un compartimento) y otro de largo alcance (o de escape entre compartimentos). A partir del análisis molecular dinámico de los elementos constitutivos de la membrana, estos investigadores propusieron el denominado modelo de corrales de membrana, el cual involucra, de manera relevante, la participación de elementos del citoesqueleto¹⁴. Según este nuevo modelo, las proteínas integrales que sobresalen del lado citoplasmático de la membrana plasmática funcionan como postes de andamiaje e interactúan con los filamentos de actina del citoesqueleto submembranal, lo que determina el confinamiento de pequeñas áreas o corrales (~40-300 nm de diámetro) en la cara interna de la membrana plasmática. Estos corrales limitan la difusión de las proteínas (integrales o periféricas) y la de los fosfolípidos en ambas monocapas de la membrana. El modelo actual de la membrana plasmática asume que los *rafts* se alojan dentro de estos corrales^{2,3,14} y que abarcan entre 1-25% de

la superficie total de la membrana, dependiendo del tipo celular al que se refiera^{14,15}. La relevancia funcional, tanto de los corrales como de los *rafts*, se sustenta en la compartimentación subcelular de procesos a la que dan lugar y propicia su mayor especificidad y eficiencia. En particular, a los *rafts* se les adjudica un papel importante en la organización espacial y temporal de los distintos elementos moleculares involucrados en la transducción de señales extracelulares, la apoptosis, la infección viral, la adhesión y migración celular, el direccionamiento de proteínas durante los procesos de endocitosis y exocitosis, el citoesqueleto y la transmisión y plasticidad sinápticas³.

Rafts en el sistema nervioso

En el sistema nervioso, la presencia de *rafts* se ha reportado no solo en neuronas sino también en astrocitos, oligodendroцитos y microglía^{16,17}. Cabe mencionar que en muchos reportes relacionados con el sistema nervioso se asume la equivalencia estructural y funcional entre los *rafts* y los dominios de membrana resistentes a detergentes no-iónicos (DRM), fracción en que se partitionan tanto balsas planas como caveolas, lo cual no es estrictamente cierto⁹. A pesar de esto, la participación de los *rafts* en los mecanismos de señalización y procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática de las células del sistema nervioso es reconocida ampliamente^{16,17}. Entre tales procesos destacan: el crecimiento y proyección del axón, la neurotransmisión, la plasticidad sináptica, el aprendizaje y la memoria¹⁷ (fig. 2).

Participación de *rafts* en el crecimiento y proyección del axón

Los conos de crecimiento del axón son las estructuras sensoriales y móviles que utilizan las neuronas en desarrollo para localizar y reconocer blancos durante el establecimiento de circuitos neuronales. Se reconocen distintas familias de moléculas y de sus receptores implicados en este proceso¹⁸. Estudios recientes sugieren que algunos de estos elementos se alojan característicamente en *rafts*-DRM^{19,20}. El término *rafts*-DRM aquí utilizado tiene como finalidad hacer énfasis en la naturaleza bioquímica de las preparaciones reportadas. Netrina-1 es una proteína relacionada con la laminina, que atrae o repele a los conos de crecimiento a través de su interacción con sus receptores específicos DCC²¹. Estos receptores están palmitoilados en uno de sus dominios transmembranales, lo que propicia su asociación con *rafts*, evento que también es promovido por la unión de su ligando netrina-1. Cabe resaltar que una mutación puntual en su sitio de palmitoilación (sustitución de la cisteína 1121 por valina) atenúa su señalización acoplada a proteínas cinasas activadas por mitógeno (MAPK)²². En este mismo sentido, se reportó que la desestabilización o alteración funcional de los *rafts*-DRM, mediante el tratamiento con metil-β-ciclodextrina (MBCD; fármaco que preferentemente remueve el colesterol de la membrana plasmática) o la adición exógena del gangliósido GM1 (componente lípidico de *rafts*), bloquea la activación de la vía MAPK y el direccionamiento de conos de crecimiento inducidos

por netrina-1¹⁹. El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) y la semaforina 3A promueven asimismo el direccionamiento de los conos de crecimiento al unirse a sus receptores TrkB y neuropilina-1, respectivamente, a través de vías de señalización que son atenuadas por el tratamiento con MBCD o por la incorporación del gangliósido GM1¹⁹. Este conjunto de estudios apoya un papel relevante de los *rafts* en los procesos de crecimiento y proyección del axón.

Importancia de *rafts* en la transmisión sináptica

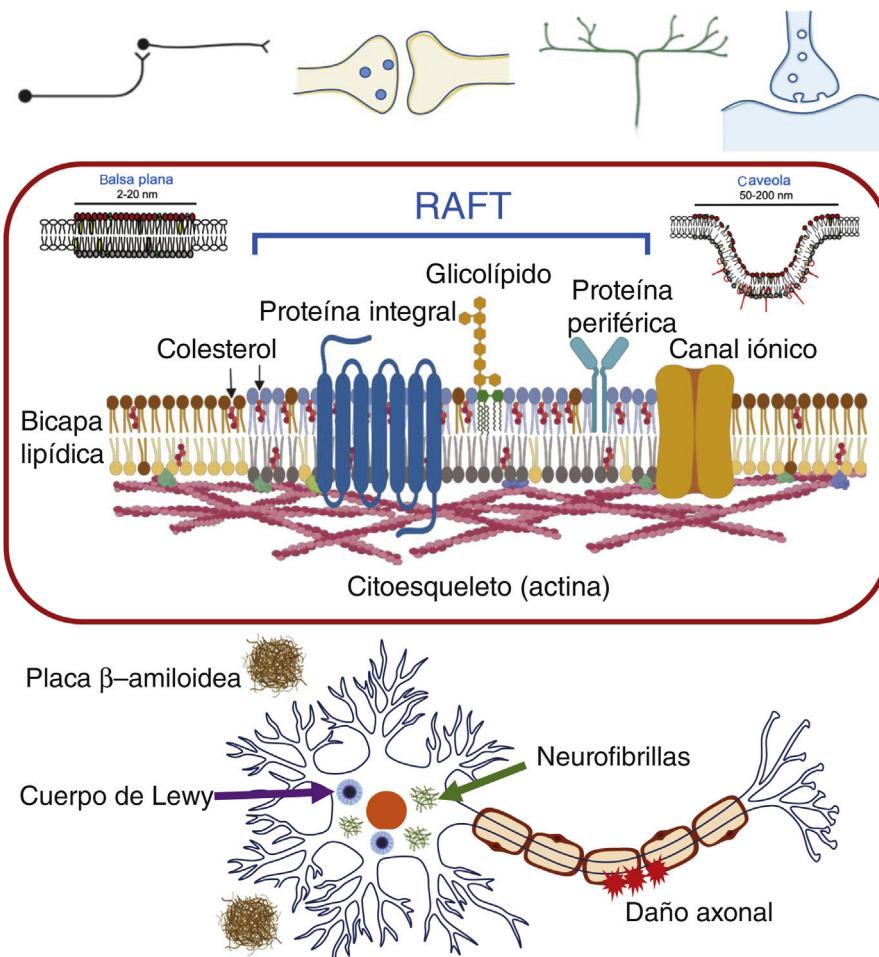
La participación de los *rafts* en la transmisión sináptica se destaca en dos eventos esenciales: la liberación de los neurotransmisores en las terminales presinápticas y la señalización de sus respectivos receptores posinápticos. El arribo de un potencial de acción a la membrana presináptica provoca de manera secuencial: su despolarización, la apertura de canales de Ca²⁺ activados por voltaje, el influxo de Ca²⁺ en la terminal nerviosa, la exocitosis de las vesículas sinápticas y la liberación de los neurotransmisores en la hendidura sináptica. Los neurotransmisores así liberados hacen blanco sobre sus respectivos receptores posinápticos y desencadenan cascadas de señalización. Varios estudios han documentado la importancia del colesterol y de los *rafts* en este proceso^{23,24}. Se ha reportado, por ejemplo, la presencia en *rafts* de proteínas involucradas en el proceso de exocitosis, como SNARE (SNAP25, sintaxina 1 y VAMP2), Munc18, sinaptofisina y sinaptotagmina²⁵. Por otra parte, estudios en cultivos de neuronas del hipocampo de ratas mostraron que la aplicación de MBCD o de inhibidores de la síntesis de colesterol (mevastatina o ácido zaragózico) reduce significativamente su tasa de exocitosis²⁵. En terminales presinápticas (sinaptosomas) de rata se reportó, por su parte, que los canales de calcio activados por voltaje Ca_V2.1 o tipo P/Q (preponderantes en las sinapsis del sistema nervioso central) se localizan en *rafts* y que la desestabilización funcional de éstos, mediante la aplicación de saponina o MBCD, disminuye el influxo de Ca²⁺ a través dichos canales²⁶. Otras investigaciones respaldan la relevancia de los *rafts*-DRM en los procesos de señalización del tipo glutamatérgica, GABAérgica, dopaminérgica, colinérgica, serotoninérgica y purinérgica²⁷⁻³⁰. En la mayoría de estos casos, los receptores posinápticos para los neurotransmisores, las proteínas asociadas a sus cascadas de señalización y los transportadores que los recapturan se localizan en *rafts*-DRM y resultan afectados en su funcionamiento cuando éstos son desestabilizados.

Rafts y plasticidad sináptica

La plasticidad sináptica consiste en un cambio en la eficiencia de la transmisión sináptica e implica modificaciones en el mecanismo de liberación de los neurotransmisores y/o alteraciones en los elementos posinápticos³¹. La eficiencia de la transmisión sináptica puede modularse a través de sinapsis ya existentes o mediante la generación de otras nuevas. Estas modificaciones, a su vez, pueden incidir sobre el funcionamiento de circuitos o redes neuronales y afectar procesos como el neurodesarrollo, el aprendizaje y la

EVENTOS FISIOLÓGICOS

Proyección axonal - transmisión sináptica - plasticidad sináptica



ENFERMEDADES NEUROLÓGICAS

Figura 2 Participación de *rafts* en eventos fisiológicos y patológicos del sistema nervioso.

SLO: síndrome de Smith–Lemli–Opitz; NPC: enfermedad de Niemann–Pick tipo C; DLB: demencia con Cuerpos de Lewy; NO: neuromielitis óptica; CJ: enfermedad de Creutzfeldt Jakob.

memoria^{17,31,32}. Acorde con su relevancia en la transmisión sináptica, a los *rafts* también se les reconoce su participación en la plasticidad sináptica^{30,33}. En un estudio realizado en rebanadas de hipocampo de ratas, por ejemplo, se observó que la disminución del colesterol de la membrana plasmática (por la aplicación de MBCD) interfirió con el mecanismo de potenciación a largo plazo (LTP) típicamente observado en esta preparación^{33,34}. En este mismo modelo se mostró que la remoción del colesterol atenúa de manera significativa la respuesta de los receptores posinápticos glutamatérgicos NMDA (N-metil-D-aspartato) y AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metilo-4-isoxazolpropiónico)²⁹. En otro estudio, realizado en ratas sometidas a pruebas de memoria espacial, se determinó que los receptores NMDA en la corteza insular y el hipocampo se relocalizan en *rafts*-DRM, sin modificar su nivel de expresión²⁷. Otro aspecto

interesante se refiere a la acción de los factores neurotróficos o neurotrofinas (NGF, BDNF, neurotrofina-3 y neurotrofina-4) esenciales para la supervivencia, diferenciación neuronal y plasticidad sináptica³⁵. Se sabe que la estimulación neuronal repetitiva promueve la expresión y la actividad de estas neurotrofinas, lo que a su vez se traduce en procesos de neurotransmisión y plasticidad sináptica más eficientes a través de un mecanismo que es regulado por la localización de sus receptores en *rafts*-DRM^{36,37}. En cultivos de neuronas de la corteza cerebral y del hipocampo de ratas se ha reportado que la aplicación de BDNF promueve la síntesis e incorporación del colesterol en los *rafts*, así como la expresión de la proteína caveolina-2 y de las proteínas presinápticas sinaptofisina, SNAP-25 y sintaxina³⁸. Todos estos efectos son mediados por la activación y relocalización de los receptores para BDNF del

tipo TrkB y p75 en *rafts*-DRM³⁹. Cabría esperar entonces que la alteración en la síntesis del colesterol y/o de las proteínas constitutivas de los *rafts*, promovida por el BDNF, modifique su composición y organización, y afecte a los procesos de plasticidad sináptica en los que participan. Finalmente, también se ha reportado la localización en *rafts* de otros tipos de receptores con actividad de cinasas de tirosina (receptores para neorregulinas del tipo ErbB) asociados con los mecanismos de plasticidad sináptica.

Participación de *rafts* en aprendizaje y memoria

Generalmente, se acepta que los procesos de aprendizaje y memoria se basan en los mecanismos de plasticidad sináptica que, como previamente se ha mencionado, se relacionan con *rafts*^{30,33}. El proceso de generación de memoria espacial en ratas, por ejemplo, implica la relocalización de receptores NMDA en *rafts*-DRM a través de un mecanismo que depende de la proteína de andamiaje PSD-95²⁷. Otro ejemplo interesante lo constituyen el crecimiento y la arborización de dendritas en neuronas corticales de cultivos primarios de hipocampo de ratones, promovidos por la sobreexpresión de caveolina-1 y por la concomitante localización de la proteína PSD-95 y de los receptores NMDA y TrkB en *rafts*-DRM⁴⁰. En otra investigación, en la cual se mantuvieron ratas adultas con una dieta rica en colesterol durante dos a cuatro meses, se observó un mejoramiento en sus capacidades de aprendizaje espacial con relación al grupo de ratas mantenidas con dieta regular⁴¹. En un estudio adicional, sin embargo, el tratamiento durante tres meses con estatinas (fármacos inhibidores de la síntesis de colesterol) promovió un mejor desempeño de ratones en pruebas de aprendizaje y memoria⁴². Estos resultados, aparentemente contradictorios, podrían explicarse por el requerimiento de un nivel óptimo de colesterol para la estabilidad de los *rafts* y del desarrollo de estos procesos, como se ha demostrado en otros casos⁴³. Finalmente, en experimentos en rebanadas de hipocampo de rata tratadas por dos a cuatro horas con estatinas se facilitó el fenómeno de LTP, sin modificar el nivel basal de la transmisión sináptica²⁴, lo que sugiere un efecto específico sobre los mecanismos de plasticidad sináptica. A partir de estos estudios, se puede concluir que la modificación en la concentración de colesterol afecta la constitución de los *rafts* y los procesos asociados a ellos (plasticidad sináptica, aprendizaje y memoria).

Participación de *rafts* en enfermedades neurológicas

En años recientes se ha documentado que la alteración en la composición y organización de los *rafts*-DRM propicia la desregulación de vías de señalización y circuitos neuronales, lo que a su vez se ha asociado con diversas enfermedades neurológicas, entre las que se destacan las enfermedades de Alzheimer, Parkinson y Huntington^{17,32} (fig. 2).

La enfermedad de Alzheimer

La enfermedad de Alzheimer es el padecimiento neurodegenerativo más común y causa principal de la demencia progresiva durante la vejez. Se caracteriza por la presencia intracelular de husos de neurofibrillas de la proteína *tau* y por la acumulación extracelular del péptido β -amiloideo (A β), derivado del procesamiento de la proteína precursora amiloidea (APP) por las enzimas β - y γ -secretasas⁴⁴. Recientemente, también ha cobrado relevancia la neurotoxicidad de los oligómeros de la proteína A β ⁴⁵⁻⁴⁷. La proteína precursora amiloidea se localiza en *rafts*-DRM y, en consecuencia, la síntesis, acumulación y posterior agregación del péptido A β se dan preferentemente en estos dominios⁴⁸⁻⁵². Más aún, todo el conjunto de enzimas implicadas en la generación de la APP se localiza en los mismos^{50,51}. Estas evidencias apoyan la hipótesis de que los cambios en la estructura y composición de las balsas de membrana podrían asociarse con la manifestación de la enfermedad de Alzheimer. En este sentido, estudios epidemiológicos muestran una reducción en la prevalencia de la enfermedad de Alzheimer en individuos sujetos a tratamiento crónico con estatinas, las cuales atraviesan la barrera hematoencefálica⁵³. Por otra parte, el análisis *post mortem* de la corteza temporal de sujetos con esta enfermedad mostró una disminución de *rafts*-DRM⁵⁴, mientras que en la región del hipocampo se detectó una reducción en el contenido de colesterol de los mismos⁵⁵, con respecto a sujetos sin este padecimiento. Otros grupos han reportado también alteraciones en la composición de los *rafts*-DRM en muestras de la corteza frontal de sujetos con esta enfermedad⁵⁶. En modelos de ratón se ha observado que la aplicación crónica de inhibidores de la síntesis de colesterol reduce el grado de agregación de la proteína A β ⁵⁷. Por otra parte, en un modelo de vesículas unilamelares, se mostró que el gangliósido GM1 regula la interacción de los monómeros de la proteína A β , así como sus procesos de oligomerización y formación de fibras, a través de un mecanismo dependiente del nivel de colesterol^{58,59}. Estos resultados apoyan la propuesta de que la enfermedad de Alzheimer debe considerarse un trastorno de la membrana plasmática, y que los cambios en la composición y estructura de los *rafts* representan un blanco potencial para su tratamiento^{46,48,53,60}.

La enfermedad de Parkinson

En pacientes con enfermedad de Parkinson, el cociente fosfolípidos/colesterol en el cerebro está incrementado⁶¹. Aunque a la fecha no se ha establecido una relación directa entre esta condición y la neurodegeneración nigro-estriatal característica de este padecimiento⁶², si se ha planteado la posibilidad de que las alteraciones en la composición lipídica y, por lo tanto, en las propiedades biofísicas de la membrana plasmática estén relacionadas con esta enfermedad^{63,64}. Dichas modificaciones podrían incidir sobre la funcionalidad de proteínas como α -sinucleína, parkina, PINK1 y DJ-1, reconocidas como marcadores moleculares de la enfermedad de Parkinson^{62,65-68}. En el caso de α -sinucleína se ha observado que su interacción con gangliósidos y colesterol promueve su internalización y posterior efecto sobre la membrana plasmática de células de microglía, mantenidas en cultivo⁶⁹. En

un estudio de microscopía de fuerza atómica se observó que la presencia de α -sinucleína impide la formación de *rafts* en un modelo de membrana artificial⁷⁰. En otro estudio, que combinó microscopía de fuerza atómica y técnicas de dispersión de neutrones, se reportó que la presencia del gangliósido GM1 favorece la unión de la α -sinucleína a un modelo de bicapa lipídica⁷¹. Por su parte, el análisis *post mortem* de la corteza frontal de individuos con la enfermedad de Parkinson reveló alteraciones significativas en la composición de los *rafts*-DRM, que incluían una mayor proporción de ácidos grasos saturados y una significativa reducción en el nivel de cerebrósidos con respecto a la de individuos sanos⁶¹. Se ha reportado también una menor expresión de distintos gangliósidos (GD1a, GD1b y GT1b) y otros componentes lipídicos (fosfatidiletanolamina, fosfatidicolina, fosfatidilinositol y cerebrósidos) en la sustancia nigro-estriatal de pacientes masculinos con esta enfermedad⁷². Aun cuando los estudios referidos sustentan la relevancia de los *rafts*-DRM en la enfermedad de Parkinson, resulta necesario fortalecer esta hipótesis sin desestimar la discusión ya mencionada sobre la asumida equivalencia entre *rafts* y DRM.

La enfermedad de Huntington

La enfermedad de Huntington es una enfermedad neurodegenerativa progresiva que se caracteriza por alteraciones motoras, cognitivas y de conducta⁷³. Se origina por la incorporación anómala de residuos de glutamina en el extremo N-terminal de la proteína huntingtina. En ratones modelo esta enfermedad se asocia con una disminución en la síntesis de colesterol en la corteza cerebral y el estriado y con muerte neuronal⁷⁴. En el núcleo estriado de humanos afectados por esta enfermedad se detectó (*post mortem*) una reducción significativa en la concentración de gangliósidos⁷⁵, mientras que en muestras también de estriado humano y de ratones modelo se reportó la expresión atenuada de los genes que codifican para las enzimas glicosiltransferasas implicadas, precisamente, en la síntesis de gangliósidos⁷⁶. Otro grupo reportó, también en ratones modelo, la acumulación de la proteína huntingtina mutada en los *rafts*-DRM⁷⁷. Finalmente, la adición de colesterol exógeno a neuronas cultivadas del estriado de ratones modelo disminuyó su tasa de mortalidad⁷⁴, mientras que la infusión intracerebral del gangliósido GM1, en este mismo modelo, mejoró su disfunción motora y atenuó su grado de neurodegeneración⁷⁸. Lo anterior sugiere que un incremento en la biosíntesis y/o una mayor disponibilidad de colesterol y/o gangliósidos podría paliar los aspectos asociados a la enfermedad de Huntington.

Sin embargo, otros estudios también en ratones modelo, han reportado la acumulación de colesterol y de la proteína huntingtina mutada en *rafts*-DRM^{77,79}. Más aún, en células que expresaban la huntingtina mutada se observó que además de esta proteína también caveolina-1⁸⁰, el gangliósido GM1 y los receptores para NMDA se localizan preferentemente en *rafts*-DRM. Interesantemente, el tratamiento de estas células con MBCD o simvastatina disminuyó la presencia de *rafts*-DRM y atenuó la excitotoxicidad mediada por NMDA⁸⁰. Acorde con lo anterior, la administración de fármacos que contrarrestan la acumulación de colesterol (simvastatina) podría ser benéfica en el tratamiento de

la enfermedad de Huntington. En este mismo sentido, la colesterol 24-hidroxilasa (CYP46A1), enzima encargada de catalizar la conversión de colesterol en 24-hidroxcolesterol en el sistema nervioso central, se encuentra disminuida en el putamen de pacientes con la enfermedad de Huntington y en el estriado de ratones modelo⁸¹. Notablemente, la restitución de la enzima CYP46A1 en el estriado de los ratones modelo mitigó sus déficits motores, aumentó el tamaño promedio de sus neuronas espinosas medianas y restauró su homeostasis del colesterol⁸¹. Estos resultados identifican a la enzima CYP46A1 como un objetivo terapéutico en la enfermedad de Huntington.

Es claro que se requieren más estudios para resolver esta aparente contradicción en la participación del colesterol y del gangliósido GM1 en la enfermedad de Huntington, así como para establecer los principios moleculares y funcionales que rigen el delicado balance entre estabilidad-inestabilidad y funcionalidad-disfunción de los *rafts* y sus correspondientes implicaciones en este padecimiento.

Síndrome de Smith–Lemli–Opitz (SLO)

El síndrome de Smith-Lemli-Opitz se caracteriza por malformaciones durante el desarrollo, mielinización incompleta y retraso mental⁸². En esta afectación el contenido de colesterol en los *rafts*-DRM está disminuido significativamente debido a la carencia de la enzima 3 β -hidroxiesteroida Δ 7-reductasa^{83,84}. En consecuencia, distintos estudios indican que una mayor presencia de 7-dehidrocolesterol promueve cambios en la organización y en la dinámica de la membrana plasmática que podrían estar asociados a las manifestaciones de este síndrome^{85,86}.

Enfermedad de Niemann–Pick tipo c (NPC)

La enfermedad de Niemann–Pick tipo C afecta principalmente a personas adultas. Provoca demencia progresiva, manifestaciones psiquiátricas y anomalías en el sistema nervioso central (aspectos clínicos compartidos con la enfermedad de Alzheimer). Es causada por la mutación de las proteínas NPC1 y NPC2 y se caracteriza por la acumulación de colesterol en vesículas endolisosomales⁸⁷. Esta condición afecta procesos vitales de la célula, incluyendo eventos de fusión vesicular y autofagia. Se ha reportado que neuronas cultivadas del estriado de ratones en los cuales se noqueó la expresión de las proteínas NPC no responden a la aplicación de BDNF, aun cuando expresen el receptor TrkB para esta neurotrofina⁸⁸. Estos estudios sugieren que en ausencia de proteínas NPC funcionales el colesterol permanece secuestrado en endolisomas, su contenido en la membrana plasmática (y el retículo endoplásmico) disminuye y que esta condición afecta a los sistemas de señalización alojados en los *rafts* (activación de receptores TrkB por BDNF)⁸⁹.

Demencia con Cuerpos de Lewy (DLB)

Esta enfermedad neurodegenerativa se manifiesta por síntomas neuropsiquiátricos, deterioro cognitivo, demencia y síntomas parkinsonianos moderados. Se caracteriza por la

conglomeración de moléculas de α -sinucleína en los denominados cuerpos de Lewy, los cuales se alojan en estructuras del sistema nervioso central como el tallo cerebral, el sistema límbico y la corteza cerebral⁹⁰. En pacientes con DLB se ha reportado (*post mortem*) que los *rafts*-DRM en células de la corteza frontal presentan niveles significativamente más bajos de colesterol y más altos de ésteres de esteroles, que en los de los sujetos sin esta enfermedad⁶⁴. Lo anterior se acompaña de una concentración significativamente alta de lisofosfatidilcolina, la cual es indetectable en extractos lipídicos de cerebros de sujetos normales. Estas especies lipídicas son generadas, en parte, por la oxidación catalizada por radicales libres de los ácidos grasos de fosfatidilcolinas poliinsaturadas, y su presencia indica daño oxidativo de los fosfolípidos de membrana. El resultado es un incremento significativo en la relación fosfolípidos/colesterol. Estos cambios afectan la distribución de proteínas asociadas a *rafts*-DRM, como el canal aniónico VDAC1 y la proteína prion (PrPc), que son desplazadas de dichos dominios, mientras que se incrementa en ellos la presencia de la proteína precursora amiloidea⁶³.

Neuromielitis óptica

La neuromielitis óptica es una enfermedad inflamatoria desmielinizante del sistema nervioso central, originada por la unión del anticuerpo NMO-IgG a la proteína acuaporina-4 (AQP4) en astrocitos, lo que desencadena un proceso de citotoxicidad⁹¹. AQP4 es una proteína transmembranal que se localiza principalmente en *rafts*-DRM. En células OS3 (una línea celular de astrocitos de ratón) la aplicación de MBCD o simvastatina provoca la relocalización de AQP4 en regiones fuera de los *rafts*-DRM, lo que disminuye la citotoxicidad promovida por el NMO-IgG obtenido de pacientes con esta enfermedad⁹².

Enfermedad de Creutzfeldt Jakob

Las proteínas prion (PrP) son los agentes causantes de las encefalopatías espongiformes transmisibles, como la enfermedad de Creutzfeldt Jakob⁹³. Esta enfermedad degenerativa es debida a un cambio conformacional de la PrPc que da lugar a su forma infecciosa PrPsc⁹⁴. Al parecer los *rafts* juegan un papel crítico en esta conversión, ya que el tratamiento con estatinas o filipina de células cerebrales de hámster, células ScN2a de neuroblastoma o células CHO que expresan PrPc elimina la presencia de PrPc en los *rafts*-DRM y previene la formación de la PrPsc⁹⁵.

Conclusiones

Los *rafts* o balsas de membrana representan dominios estructurales de naturaleza lipoproteica que propician la eficiente modulación de procesos fisiológicos asociados a la membrana plasmática. Los principios que subyacen a la dinámica de ensamble-disociación-señalización de estos complejos moleculares en los diferentes escenarios y contextos celulares, actualmente son materia de intenso estudio. En el sistema nervioso se ha determinado que la

alteración de estos dominios promueve el desarrollo de diversas enfermedades neurológicas (fig. 2). Resulta pues atractiva la propuesta de estrategias terapéuticas contra estas enfermedades desde una perspectiva basada en la relevancia fisiopatológica de los *rafts*.

Financiación

Este trabajo fue parcialmente apoyado por el Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) de México, a través de los convenios IFC-2016-1955 (U.M., S.S.A., A.A.R-M.) y CB-284443 (A.A.R-M.) y por la Universidad Autónoma de San Luis Potosí a través de los convenios C19-FAI-05-59.59 (U.M.) y C18-FRC-08-03.03 (A.A.R-M.). Estas fuentes de financiamiento no participaron en el diseño, desarrollo, análisis, escritura o en la decisión de envío de este trabajo para su publicación.

Conflictos de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

1. Singer SJ, Nicolson GL. The fluid mosaic model of the structure of cell membranes. *Science*. 1972;175:720–31, <http://dx.doi.org/10.1126/science.175.4023.720>.
2. Robertson JL. The lipid bilayer membrane and its protein constituents. *J Gen Physiol*. 2018;150:1472–83, <http://dx.doi.org/10.1085/jgp.201812153>.
3. Sezgin E, Levental I, Mayor S, Eggeling C. The mystery of membrane organization: composition, regulation and roles of lipid rafts. *Nat Rev Mol Cell Biol*. 2017;18:361–74, <http://dx.doi.org/10.1038/nrm.2017.16>.
4. Cheng X, Smith JC. Biological Membrane Organization and Cellular Signaling. *Chem Rev*. 2019;119:5849–80, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00439>.
5. Sarmento MJ, Hof M, Šachl R. Interleaflet Coupling of Lipid Nanodomains - Insights From in vitro Systems. *Front Cell Dev Biol*. 2020;8:284, <http://dx.doi.org/10.3389/fcell.2020.00284>.
6. Chapman D. Phase transitions and fluidity characteristics of lipids and cell membranes. *Q Rev Biophys*. 1975;8:185–235, <http://dx.doi.org/10.1017/s0033583500001797>.
7. Simons K, van Meer G. Lipid sorting in epithelial cells. *Biochemistry*. 1988;27:6197–202, <http://dx.doi.org/10.1021/bi00417a001>.
8. Simons K, Ikonen E. Functional rafts in cell membranes. *Nature*. 1997;387:569–72, <http://dx.doi.org/10.1038/42408>.
9. Brown DA. Lipid rafts detergent-resistant membranes, and raft targeting signals. *Physiology (Bethesda)*. 2006;21:430–9, <http://dx.doi.org/10.1152/physiol.00032.2006>.
10. Ipsen JH, Karlström G, Mouritsen OG, Wennerström H, Zuckermann MJ. Phase equilibria in the phosphatidylcholine-cholesterol system. *Biochim Biophys Acta*. 1987;905:162–72, [http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736\(87\)90020-4](http://dx.doi.org/10.1016/0005-2736(87)90020-4).
11. Pike LJ. Rafts defined: a report on the Keystone Symposium on Lipid Rafts and Cell Function. *J Lipid Res*. 2006;47:1597–8, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.E600002-JLR200>.
12. Subczynski WK, Kusumi A. Dynamics of raft molecules in the cell and artificial membranes: approaches by pulse EPR spin labeling and single molecule optical

- microscopy. *Biochim Biophys Acta.* 2003;1610:231–43, [http://dx.doi.org/10.1016/s0005-2736\(03\)00021-x](http://dx.doi.org/10.1016/s0005-2736(03)00021-x).
13. Mensch AC, Buchman JT, Haynes CL, Pedersen JA, Hamers RJ. Quaternary Amine-Terminated Quantum Dots Induce Structural Changes to Supported Lipid Bilayers. *Langmuir.* 2018;34:12369–78, <http://dx.doi.org/10.1021/acs.langmuir.8b02047>.
 14. Kusumi A, Fujiwara TK, Chadda R, Xie M, Tsunoyama TA, Kalay Z, et al. Dynamic organizing principles of the plasma membrane that regulate signal transduction: commemorating the fortieth anniversary of Singer and Nicolson's fluid-mosaic model. *Annu Rev Cell Dev Biol.* 2012;28:215–50, <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-cellbio-100809-151736>.
 15. Meyer BH, Segura JM, Martinez KL, Hovius R, George N, Johnson K, et al. FRET imaging reveals that functional neurokinin-1 receptors are monomeric and reside in membrane microdomains of live cells. *Proc Natl Acad Sci.* 2006;103:2138–43, <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0507686103>.
 16. Sonnino S, Aureli M, Grassi S, Mauri L, Prioni S, Prinetti A. Lipid rafts in neurodegeneration and neuroprotection. *Mol Neurobiol.* 2014;50:130–48, <http://dx.doi.org/10.1007/s12035-013-8614-4>.
 17. Grassi S, Giussani P, Mauri L, Prioni S, Sonnino S, Prinetti A. Lipid rafts and neurodegeneration: structural and functional roles in physiologic aging and neurodegenerative diseases. *J Lipid Res.* 2020;61:636–54, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.TR119000427>.
 18. Vitriol EA, Zheng JQ. Growth cone travel in space and time: the cellular ensemble of cytoskeleton, adhesion, and membrane. *Neuron.* 2012;73:1068–81, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2012.03.005>.
 19. Guirland C, Suzuki S, Kojima M, Lu B, Zheng JQ. Lipid rafts mediate chemotropic guidance of nerve growth cones. *Neuron.* 2004;42:51–62, [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(04\)00157-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(04)00157-6).
 20. Averaimo S, Assali A, Ros O, Couvet S, Zagar Y, Genescu I, et al. A plasma membrane microdomain compartmentalizes ephrin-generated cAMP signals to prune developing retinal axon arbors. *Nat Commun.* 2016;7:12896, <http://dx.doi.org/10.1038/ncomms12896>.
 21. Stein E, Zou Y, Poo M, Tessier-Lavigne M. Binding of DCC by netrin-1 to mediate axon guidance independent of adenosine A2B receptor activation. *Science.* 2001;291:1976–82, <http://dx.doi.org/10.1126/science.1059391>.
 22. Hérincs Z, Corset V, Cahuzac N, Furne C, Castellani V, Hueber AO, et al. DCC association with lipid rafts is required for netrin-1-mediated axon guidance. *J Cell Sci.* 2005;118:1687–92, <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.02296>.
 23. Head BP, Patel HH, Insel PA. Interaction of membrane/lipid rafts with the cytoskeleton: impact on signaling and function: membrane/lipid rafts, mediators of cytoskeletal arrangement and cell signaling. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1838:532–45, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbamem.2013.07.018>.
 24. Egawa J, Pearn ML, Lemkuil BP, Patel PM, Head BP. Membrane lipid rafts and neurobiology: age-related changes in membrane lipids and loss of neuronal function. *J Physiol.* 2016;594:4565–79, <http://dx.doi.org/10.1113/JP270590>.
 25. Linetti A, Fratangeli A, Taverna E, Valnegri P, Francolini M, Cappello V, et al. Cholesterol reduction impairs exocytosis of synaptic vesicles. *J Cell Sci.* 2010;123:595–605, <http://dx.doi.org/10.1242/jcs.060681>.
 26. Taverna E, Saba E, Rowe J, Francolini M, Clementi F, Rosa P. Role of lipid microdomains in P/Q-type calcium channel (Cav2.1) clustering and function in presynaptic membranes. *J Biol Chem.* 2004;279:5127–34, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M308798200>.
 27. Delint-Ramírez I, Salcedo-Tello P, Bermudez-Rattoni F. Spatial memory formation induces recruitment of NMDA receptor and PSD-95 to synaptic lipid rafts. *J Neurochem.* 2008;106:1658–68, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2008.05523.x>.
 28. Head BP, Peart JN, Panneerselvam M, Yokoyama T, Pearn ML, Niesman IR, et al. Loss of caveolin-1 accelerates neurodegeneration and aging. *PLoS One.* 2010;5:e15697, <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0015697>.
 29. Frank C, Rufini S, Tancredi V, Forcina R, Grossi D, D'Arcangelo G. Cholesterol depletion inhibits synaptic transmission and synaptic plasticity in rat hippocampus. *Exp Neurol.* 2008;212:407–14, <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.04.019>.
 30. Sebastião AM, Colino-Oliveira M, Assaife-Lopes N, Dias RB, Ribeiro JA. Lipid rafts, synaptic transmission and plasticity: impact in age-related neurodegenerative diseases. *Neuropharmacology.* 2013;64:97–107, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropharm.2012.06.053>.
 31. Holtmaat A, Caroni P. Functional and structural underpinnings of neuronal assembly formation in learning. *Nat Neurosci.* 2016;19:1553–62, <http://dx.doi.org/10.1038/nn.4418>.
 32. Mesa-Herrera F, Taoro-González L, Valdés-Baizabal C, Diaz M, Marín R. Lipid and Lipid Raft Alteration in Aging and Neurodegenerative Diseases: A Window for the Development of New Biomarkers. *Int J Mol Sci.* 2019;20:3810, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20153810>.
 33. Koudinov AR, Koudinova NV. Essential role for cholesterol in synaptic plasticity and neuronal degeneration. *FASEB J.* 2001;15:1858–60, <http://dx.doi.org/10.1096/fj.00-0815fje>.
 34. Mans RA, Chowdhury N, Cao D, McMahon LL, Li L. Simvastatin enhances hippocampal long-term potentiation in C57BL/6 mice. *Neuroscience.* 2010;166:435–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.12.062>.
 35. Chao MV, Rajagopal R, Lee FS. Neurotrophin signalling in health and disease. *Clin Sci (Lond).* 2006;110:167–73, <http://dx.doi.org/10.1042/CS20050163>.
 36. Schinder AF, Poo M. The neurotrophin hypothesis for synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2000;23:639–45, [http://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236\(00\)01672-6](http://dx.doi.org/10.1016/s0166-2236(00)01672-6).
 37. Gruart A, Sciarretta C, Valenzuela-Harrington M, Delgado-García JM, Minichiello L. Mutation at the TrkB PLC (gamma)-docking site affects hippocampal LTP and associative learning in conscious mice. *Learn Mem.* 2007;14:54–62, <http://dx.doi.org/10.1101/lm.428307>.
 38. Suzuki S, Kiyosue K, Hazama S, Ogura A, Kashihara M, Hará T, et al. Brain-derived neurotrophic factor regulates cholesterol metabolism for synapse development. *J Neurosci.* 2007;27:6417–27, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.0690-07.2007>.
 39. Suzuki S, Numakawa T, Shimazu K, Koshimizu H, Hara T, Hatanaka H, et al. BDNF-induced recruitment of TrkB receptor into neuronal lipid rafts: roles in synaptic modulation. *J Cell Biol.* 2004;167:1205–15, <http://dx.doi.org/10.1083/jcb.200404106>.
 40. Mandyam CD, Schilling JM, Cui W, Egawa J, Niesman IR, Kellerhals SE, et al. Neuron-Targeted Caveolin-1 Improves Molecular Signaling Plasticity, and Behavior Dependent on the Hippocampus in Adult and Aged Mice. *Biol Psychiatry.* 2017;81:101–10, <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.09.020>.
 41. Dufour F, Liu QY, Gusev P, Alkon D, Atzori M. Cholesterol-enriched diet affects spatial learning and synaptic function in hippocampal synapses. *Brain Res.* 2006;1103:88–98, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2006.05.086>.
 42. Li L, Cao D, Kim H, Lester R, Fukuchi K. Simvastatin enhances learning and memory independent of amyloid load in mice. *Ann Neurol.* 2006;60:729–39, <http://dx.doi.org/10.1002/ana.21053>.
 43. Meza U, Delgado-Ramírez M, Romero-Méndez C, Sánchez-Armass S, Rodríguez-Menchaca AA. Functional marriage in plasma membrane: Critical cholesterol level-optimal

- protein activity. *Br J Pharmacol.* 2020;177:2456–65, <http://dx.doi.org/10.1111/bph.15027>.
44. Lane CA, Hardy J, Schott JM. Alzheimer's disease. *Eur J Neurol.* 2018;25:59–70, <http://dx.doi.org/10.1111/ene.13439>.
45. Shankar GM, Li S, Mehta TH, Garcia-Munoz A, Shepardson NE, Smith I, et al. Amyloid-beta protein dimers isolated directly from Alzheimer's brains impair synaptic plasticity and memory. *Nat Med.* 2008;14:837–42, <http://dx.doi.org/10.1038/nm1782>.
46. Fantini J, Chahinian H, Yahi N. Progress toward Alzheimer's disease treatment: Leveraging the Achilles' heel of A β oligomers? *Protein Sci.* 2020;29:1748–59, <http://dx.doi.org/10.1002/pro.3906>.
47. Ciudad S, Puig E, Botzanowski T, Meigooni M, Arango AS, Do J, et al. A β (1-42) tetramer and octamer structures reveal edge conductivity pores as a mechanism for membrane damage. *Nat Commun.* 2020;11:3014, <http://dx.doi.org/10.1038/s41467-020-16566-1>.
48. Cheng H, Vetrivel KS, Gong P, Meckler X, Parent A, Thinakaran G. Mechanisms of disease: new therapeutic strategies for Alzheimer's disease-targeting APP processing in lipid rafts. *Nat Clin Pract Neurol.* 2007;3:374–82, <http://dx.doi.org/10.1038/ncpneuro0549>.
49. Vetrivel KS, Thinakaran G. Membrane rafts in Alzheimer's disease beta-amyloid production. *Biochim Biophys Acta.* 2010;1801:860–7, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbalip.2010.03.007>.
50. Hicks DA, Nalivaeva NN, Turner AJ. Lipid rafts and Alzheimer's disease: protein-lipid interactions and perturbation of signaling. *Front Physiol.* 2012;3:189, <http://dx.doi.org/10.3389/fphys.2012.00189>.
51. Ikeda K, Yamaguchi T, Fukunaga S, Hoshino M, Matsuzaki K. Mechanism of amyloid β -protein aggregation mediated by GM1 ganglioside clusters. *Biochemistry.* 2011;50:6433–40, <http://dx.doi.org/10.1021/bi200771m>.
52. Fabiani C, Antolini SS. Alzheimer's Disease as a Membrane Disorder: Spatial Cross-Talk Among Beta-Amyloid Peptides Nicotinic Acetylcholine Receptors and Lipid Rafts. *Front Cell Neurosci.* 2019;13:309, <http://dx.doi.org/10.3389/fncel.2019.00309>.
53. Wolozin B. Cholesterol and the biology of Alzheimer's disease. *Neuron.* 2004;41:7–10, [http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273\(03\)00840-7](http://dx.doi.org/10.1016/s0896-6273(03)00840-7).
54. Molander-Melin M, Blennow K, Bogdanovic N, Dellheden B, Måansson JE, Fredman P. Structural membrane alterations in Alzheimer brains found to be associated with regional disease development; increased density of gangliosides GM1 and GM2 and loss of cholesterol in detergent-resistant membrane domains. *J Neurochem.* 2005;92:171–82, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02849.x>.
55. Ledesma MD, Abad-Rodriguez J, Galvan C, Biondi E, Navarro P, Delacourte A, et al. Raft disorganization leads to reduced plasmin activity in Alzheimer's disease brains. *EMBO Rep.* 2003;4:1190–6, <http://dx.doi.org/10.1038/sj.embor.7400021>.
56. Martín V, Fabelo N, Santpere G, Puig B, Marín R, Ferrer I, et al. Lipid alterations in lipid rafts from Alzheimer's disease human brain cortex. *J Alzheimers Dis.* 2010;19:489–502, <http://dx.doi.org/10.3233/jad-2010-1242>.
57. Refolo LM, Pappolla MA, LaFrancois J, Malester B, Schmidt SD, Thomas-Bryant T, et al. A cholesterol-lowering drug reduces beta-amyloid pathology in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis.* 2001;8:890–9, <http://dx.doi.org/10.1006/nbdi.2001.0422>.
58. Kakio A, Nishimoto S, Yanagisawa K, Kozutsumi Y, Matsuzaki K. Cholesterol-dependent formation of GM1 ganglioside-bound amyloid beta-protein, an endogenous seed for Alzheimer amyloid. *J Biol Chem.* 2001;276:24985–90, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M100252200>.
59. Kakio A, Nishimoto S, Yanagisawa K, Kozutsumi Y, Matsuzaki K. Interactions of amyloid beta-protein with various gangliosides in raft-like membranes: importance of GM1 ganglioside-bound form as an endogenous seed for Alzheimer amyloid. *Biochemistry.* 2002;41:7385–90, <http://dx.doi.org/10.1021/bi0255874>.
60. Sviridov D, Mukhamedova N, Miller YI. Lipid rafts as a therapeutic target. *J Lipid Res.* 2020;61:687–95, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.TR120000658>.
61. Fabelo N, Martín V, Santpere G, Marín R, Torrent L, Ferrer I, et al. Severe alterations in lipid composition of frontal cortex lipid rafts from Parkinson's disease and incidental Parkinson's disease. *Mol Med.* 2011;17:1107–18, <http://dx.doi.org/10.2119/molmed.2011.00119>.
62. Vance JE. Dysregulation of cholesterol balance in the brain: contribution to neurodegenerative diseases. *Dis Model Mech.* 2012;5:746–55, <http://dx.doi.org/10.1242/dmm.010124>.
63. Marín R, Rojo JA, Fabelo N, Fernandez CE, Diaz M. Lipid raft disarrangement as a result of neuropathological progresses: a novel strategy for early diagnosis? *Neuroscience.* 2013;245:26–39, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.04.025>.
64. Marín R, Fabelo N, Martín V, García-Esparcia P, Ferrer I, Quinto-Alemany D, et al. Anomalies occurring in lipid profiles and protein distribution in frontal cortex lipid rafts in dementia with Lewy bodies disclose neurochemical traits partially shared by Alzheimer's and Parkinson's diseases. *Neurobiol Aging.* 2017;49:52–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2016.08.027>.
65. Kubo S, Nemani VM, Chalkley RJ, Anthony MD, Hattori N, Mizuno Y, et al. A combinatorial code for the interaction of alpha-synuclein with membranes. *J Biol Chem.* 2005;280:31664–72, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M504894200>.
66. Cha SH, Choi YR, Heo CH, Kang SJ, Joe EH, Jou I, et al. Loss of parkin promotes lipid rafts-dependent endocytosis through accumulating caveolin-1: implications for Parkinson's disease. *Mol Neurodegener.* 2015;10:63, <http://dx.doi.org/10.1186/s13024-015-0060-5>.
67. Payton JE, Perrin RJ, Woods WS, George JM. Structural determinants of PLD2 inhibition by alpha-synuclein. *J Mol Biol.* 2004;337:1001–9, <http://dx.doi.org/10.1016/j.jmb.2004.02.014>.
68. Varkey J, Isas JM, Mizuno N, Jensen MB, Bhatia VK, Jao CC, et al. Membrane curvature induction and tubulation are common features of synucleins and apolipoproteins. *J Biol Chem.* 2010;285:32486–93, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M110.139576>.
69. Park JY, Kim KS, Lee SB, Ryu JS, Chung KC, Choo YK, et al. On the mechanism of internalization of alpha-synuclein into microglia: roles of ganglioside GM1 and lipid raft. *J Neurochem.* 2009;110:400–11, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06150.x>.
70. Emanuele M, Esposito A, Camerini S, Antonucci F, Ferrara S, Seghezza S, et al. Exogenous Alpha-Synuclein Alters Pre- and Post-Synaptic Activity by Fragmenting Lipid Rafts. *EBioMedicine.* 2016;7:191–204, <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2016.03.038>.
71. Perissinotto F, Rondelli V, Parisse P, Tormena N, Zunino A, Almásy L, et al. GM1 Ganglioside role in the interaction of Alpha-synuclein with lipid membranes: Morphology and structure. *Biophys Chem.* 2019;255:106272, <http://dx.doi.org/10.1016/j.bpc.2019.106272>.
72. Seyfried TN, Choi H, Chevalier A, Hogan D, Akgoc Z, Schneider JS. Sex-Related Abnormalities in Substantia Nigra Lipids in Parkinson's Disease. *ASN Neuro.* 2018;10, <http://dx.doi.org/10.1177/1759091418781889>.
73. Zuccato C, Valenza M, Cattaneo E. Molecular mechanisms and potential therapeutical targets in Huntington's

- disease. *Physiol Rev.* 2010;90:905–81, <http://dx.doi.org/10.1152/physrev.00041.2009>.
74. Valenza M, Rigamonti D, Goffredo D, Zuccato C, Fenu S, Jamot L, et al. Dysfunction of the cholesterol biosynthetic pathway in Huntington's disease. *J Neurosci.* 2005;25:9932–9, <http://dx.doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3355-05.2005>.
75. Higatsberger MR, Sperk G, Bernheimer H, Shannak KS, Hornykiewicz O. Striatal ganglioside levels in the rat following kainic acid lesions: comparison with Huntington's disease. *Exp Brain Res.* 1981;44:93–6, <http://dx.doi.org/10.1007/BF00238752>.
76. Desplats PA, Denny CA, Kass KE, Gilman T, Head SR, Sutcliffe JG, et al. Glycolipid and ganglioside metabolism imbalances in Huntington's disease. *Neurobiol Dis.* 2007;27:265–77, <http://dx.doi.org/10.1016/j.nbd.2007.05.003>.
77. Valencia A, Reeves PB, Sapp E, Li X, Alexander J, Kegel KB, et al. Mutant huntingtin and glycogen synthase kinase 3-beta accumulate in neuronal lipid rafts of a presymptomatic knock-in mouse model of Huntington's disease. *J Neurosci Res.* 2010;88:179–90, <http://dx.doi.org/10.1002/jnr.22184>.
78. Alpaugh M, Galleguillos D, Forero J, Morales LC, Lackey SW, Kar P, et al. Disease-modifying effects of ganglioside GM1 in Huntington's disease models. *EMBO Mol Med.* 2017;9:1537–57, <http://dx.doi.org/10.15252/emmm.201707763>.
79. Trushina E, Singh RD, Dyer RB, Cao S, Shah VH, Parton RG, et al. Mutant huntingtin inhibits clathrin-independent endocytosis and causes accumulation of cholesterol in vitro and in vivo. *Hum Mol Genet.* 2006;15:3578–91, <http://dx.doi.org/10.1093/hmg/ddl434>.
80. del Toro D, Xifró X, Pol A, Humbert S, Saudou F, Canals JM, et al. Altered cholesterol homeostasis contributes to enhanced excitotoxicity in Huntington's disease. *J Neurochem.* 2010;115:153–67, <http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-4159.2010.06912.x>.
81. Boussicault L, Alves S, Lamazière A, Planques A, Heck N, Moumné L, et al. CYP46A1, the rate-limiting enzyme for cholesterol degradation, is neuroprotective in Huntington's disease. *Brain.* 2016;139:953–70, <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv384>.
82. Jira PE, Waterham HR, Wanders RJ, Smeitink JA, Sengers RC, Wevers RA. Smith-Lemli-Opitz syndrome and the DHCR7 gene. *Ann Hum Genet.* 2003;67:269–80, <http://dx.doi.org/10.1046/j.1469-1809.2003.00034.x>.
83. Fitzky BU, Moebius FF, Asaoka H, Waage-Baudet H, Xu L, Xu G, et al. 7-Dehydrocholesterol-dependent proteolysis of HMG-CoA reductase suppresses sterol biosynthesis in a mouse model of Smith-Lemli-Opitz/RSH syndrome. *J Clin Invest.* 2001;108:905–15, <http://dx.doi.org/10.1172/JCI12103>.
84. Keller RK, Arnold TP, Fliesler SJ. Formation of 7-dehydrocholesterol-containing membrane rafts in vitro and in vivo, with relevance to the Smith-Lemli-Opitz syndrome. *J Lipid Res.* 2004;45:347–55, <http://dx.doi.org/10.1194/jlr.M300232-JLR200>.
85. Xu X, Bittman R, Duportail G, Heissl D, Vilchez C, London E. Effect of the structure of natural sterols and sphingolipids on the formation of ordered sphingolipid/sterol domains (rafts). Comparison of cholesterol to plant, fungal, and disease-associated sterols and comparison of sphingomyelin, cerebrosides, and ceramide. *J Biol Chem.* 2001;276:33540–6, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M104776200>.
86. Korade Z, Mi Z, Portugal C, Schor NF. Expression and p75 neurotrophin receptor dependence of cholesterol synthetic enzymes in adult mouse brain. *Neurobiol Aging.* 2007;28:1522–31, <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2006.06.026>.
87. Bräuer AU, Kuhla A, Holzmann C, Wree A, Witt M. Current Challenges in Understanding the Cellular and Molecular Mechanisms in Niemann-Pick Disease Type C1. *Int J Mol Sci.* 2019;20:4392, <http://dx.doi.org/10.3390/ijms20184392>.
88. Henderson LP, Lin L, Prasad A, Paul CA, Chang TY, Maua RA. Embryonic striatal neurons from niemann-pick type C mice exhibit defects in cholesterol metabolism and neurotrophin responsiveness. *J Biol Chem.* 2000;275:20179–87, <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M001793200>.
89. Vance JE. Lipid imbalance in the neurological disorder Niemann-Pick C disease. *FEBS Lett.* 2006;580:5518–24, <http://dx.doi.org/10.1016/j.febslet.2006.06.008>.
90. McKeith I, Mintzer J, Aarsland D, Burn D, Chiu H, Cohen-Mansfield J, et al. Dementia with Lewy bodies. *Lancet Neurol.* 2004;3:19–28, [http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422\(03\)00619-7](http://dx.doi.org/10.1016/s1474-4422(03)00619-7).
91. Verkman AS, Phuan PW, Asavapanumas N, Tradtrantip L. Biology of AQP4 and anti-AQP4 antibody: therapeutic implications for NMO. *Brain Pathol.* 2013;23:684–95, <http://dx.doi.org/10.1111/bpa.12085>.
92. Asakura K, Ueda A, Shima S, Ishikawa T, Hikichi C, Hirota S, et al. Targeting of aquaporin 4 into lipid rafts and its biological significance. *Brain Res.* 2014;1583:237–44, <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres.2014.08.014>.
93. Campana V, Sarnataro D, Zurzolo C. The highways and byways of prion protein trafficking. *Trends Cell Biol.* 2005;15:102–11, <http://dx.doi.org/10.1016/j.tcb.2004.12.002>.
94. Taylor DR, Hooper NM. The prion protein and lipid rafts. *Mol Membr Biol.* 2006;23:89–99, <http://dx.doi.org/10.1080/09687860500449994>.
95. Hannaoui S, Shim SY, Cheng YC, Corda E, Gilch S. Cholesterol balance in prion diseases and Alzheimer's disease. *Viruses.* 2014;6:4505–35, <http://dx.doi.org/10.3390/v6114505>.