



THE BIOLOGICAL ROLE OF SPHINGOSINE-1-PHOSPHATE AND ITS ASSOCIATION WITH PERIODONTAL DISEASES

SFİNGOZİN-1-FOSFATIN BİYOLOJİK ROLÜ VE PERİODONTAL HASTALIKLARLA İLİŞKİSİ

Can AYDIN¹, Müberra DENİZ²

¹ Uzm.Dt. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye,

ORCID ID: 0009-0001-3424-4404

² Uzm.Dt. Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye,

ORCID ID: 0009-0007-6128-9329

Corresponding Author:

Uzm.Dt. Can AYDIN,
Ondokuz Mayıs Üniversitesi, Diş Hekimliği Fakültesi, Periodontoloji Anabilim Dalı, Samsun, Türkiye,
e-mail: can.aydin@omu.edu.tr



Abstract

Sphingosine-1-phosphate (S1P), a bioactive lipid derived from sphingolipid metabolism, plays pivotal roles in a wide array of biological processes, including cell proliferation, apoptosis, inflammation, vascular permeability, and immune cell trafficking. Acting both as an intracellular second messenger and as an extracellular ligand for G protein-coupled S1P receptors, S1P exerts complex regulatory functions across multiple physiological and pathological contexts. In recent years, accumulating evidence has implicated S1P in the pathogenesis of periodontitis. Notably, its capacity to enhance proinflammatory cytokine production, modulate immune cell chemotaxis, and stimulate osteoclast activity positions S1P as a potential contributor to periodontal tissue breakdown. This review aims to comprehensively outline the biosynthetic pathways and functional mechanisms of S1P, with a particular focus on its putative role in periodontal disease pathogenesis, while also identifying current gaps and directions for future research.

Keywords: Sphingosine-1-Phosphate Receptors, Periodontitis, Inflammation.

Özet

Sfingozin-1-fosfat (S1P), sfingolipid metabolizmasının önemli bir ürünü olup hücre proliferasyonu, apoptoz, inflamasyon, damar geçirgenliği ve bağışıklık hücrelerinin göçü gibi birçok biyolojik süreçte kritik roller üstlenmektedir. S1P, hem hücre içi sinyal ileticisi hem de G proteinine bağlı S1P reseptörleri aracılığıyla hücre dışı etkiler oluşturan bir lipid mediatörüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, S1P'nin periodontitis patogenezinde de önemli bir rol oynayabileceğini göstermektedir. Özellikle proinflamatuvar sitokinlerin üretimini artırması, bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini düzenlemesi ve osteoklast aktivitesini teşvik etmesi, bu molekülü periodontal doku yıkımı ile ilişkilendirmektedir. Bu derlemenin amacı, S1P'nin biyosentezi ve etkilerini özetleyerek, periodontal hastalıkların patogenezindeki olası rolünü değerlendirmek ve bu alandaki bilgi eksikliklerini ortaya koymaktır.

Anahtar Kelimeler: Sfingozin-1-fosfat reseptörleri, Periodontit, İnflamasyon.

OVERVIEW / GENEL BAKIŞ

Sfingolipidler, ökaryotik hücre zarlarının yapısal bütünlüğünü sağlayan temel lipid sınıflarından biridir. Bu moleküller, uzun zincirli bir bazın N konumunda açılmesi ile meydana gelmektedir. Söz

konusu baz genellikle hayvan hücrelerinde sfingosin, bitkilerde, mantarlarda ve mayalarda ise fitosfingosin formundadır.

Sfingolipid metabolizması sonucu ortaya çıkan ürünlerin, hücresel sinyal iletimi başta olmak üzere pek çok biyolojik süreçte belirleyici rol oynadığı gösterilmiştir. Bu metabolitler içinde sfingozin-1-fosfat (S1P), hücresel fonksiyonların düzenlenmesindeki önemli etkileri nedeniyle özellikle dikkat çekmektedir (1). S1P'nin dolaşımdaki büyük bir kısmı, başlıca trombositler, eritrositler ve endotel hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Kan dolaşımında sfingozin-1-fosfatın büyük ölçüde apolipoprotein M içeren yüksek yoğunluklu lipoproteinlere (HDL) (%70) ve daha az oranda ise albümine (%30) bağlı olarak taşındığı gösterilmiştir (2). Bununla birlikte, S1P'nin HDL benzeri lipoproteinlerle taşındığı da çeşitli çalışmalarda rapor edilmiştir (3).

Ek olarak S1P, çevresel uyarılara karşı hızlı şekilde sentezlenebilir ve farklı lipid türlerine de dönüşebilmektedir. S1P ile onun biyosentetik öncülleri olan seramid ve sfingozin arasındaki dengenin korunmasının, hücre proliferasyonu ve programlı hücre apoptozu gibi süreçlerin düzenlenmesinde temel bir rol oynadığı düşünülmektedir.(4) Ayrıca son yıllarda yapılan çalışmalar, S1P'nin periodontitis patogenezinde de etkili olabileceğini ortaya koymaktadır. Bu bağlamda, S1P'nin inflamatuvar yanıt sırasında hücre kemotaksisini uyardığı ve özellikle osteoklast öncü hücrelerinin kemotaksisini etkilediği gösterilmiştir.

Sfingozin- 1 Fosfat Metabolizması

De novo sfingolipid metabolizması, endoplazmik retikulumda serin palmitoiltransferaz enziminin serin ve palmitoil-CoA'yı katalize etmesiyle başlar ve bu süreç seramid üretimi ile sonuçlanır. Seramid, bu yolla ya da sfingomiyelin ve glikosfingolipidler gibi kompleks sfingolipidlerin yıkımı sonucu elde edilebilir. Elde edilen seramid, seramidaz enzimiyle sfingozine dönüşür; ardından sfingozin kinaz 1 veya 2 (SK-1/2) aracılığıyla fosforilasyona uğrayarak S1P oluşur. Sfingozinin potansiyel toksik etkilerinden korunmak amacıyla, bu molekülün 1-OH pozisyonunda fosforile edilmesi gerekmektedir; bu işlem, sfingozin kinaz 1 veya 2 tarafından gerçekleştirilir.

S1P'nin yıkımında ise, S1P fosfataz veya lipid fosfatazlar tarafından sfingozine geri dönüşümlü olarak defosforile edilebilir ya da S1P liyaz tarafından fosfoetanolamin ve hekzadekenale dönüşerek geri döndürülemez şekilde parçalanır.

Hücre içinde sentezlenen S1P, taşıyıcı proteinler aracılığıyla dış ortama taşınır; bu taşıyıcılardan Mfsd2b, özellikle kırmızı kan hücreleri (RBC) ve trombositlerde, Spns2 ise endotel hücrelerinde etkindir. Ayrıca, albumin ya da yüksek yoğunluklu lipoproteinlere (HDL) bağlı olarak, HDL ile ilişkili S1P taşıyıcısı apolipoprotein M (ApoM) aracılığıyla da taşınabilmektedir (5-8).

Sfingozin- 1 Fosfat'ın Görevleri

S1P, inflamatuvar yanıtları tetikleyerek doku hasarını artırıcı bir etki göstermektedir (9). Aynı zamanda vasküler geçirgenliği arttırarak inflamatuvar hücrelerin dokulara geçişini kolaylaştırmaktadır ve bu durum inflamasyonun şiddetinin artmasına neden olmaktadır (10).

Başka bir etkisine örnek olarak S1P, lenfositlerin lenfoid organlardan kana ve lenfatik dolaşıma geçişinde rol alan kritik bir mediyatör olarak tanımlanmıştır (11,12). Özellikle T ve B lenfositlerinin kemotaksisini etkileyerek inflamatuvar cevabın kuvvetlenmesine katkı sağlamaktadır. Ayrıca S1P hücreler arasında ikincil haberci rolü üstlenerek çeşitli biyolojik süreçlerin düzenlenmesinde görev almaktadır. Otokrin ve parakrin sinyaller ile hücre dışı ortama salınmakta ve dolaşıma, apolipoproteinlere bağlanarak katılmaktadır (13,14). Bu apolipoproteinler daha sonra G proteini ile ilişkili spesifik S1P reseptörleri (S1PR1–5) ile etkileşime girmektedir (15).

Bu reseptörlerden S1PR1; hücre göçü, proliferasyonu, farklılaşması ve apoptozun düzenlenmesinde görev alırken, aynı zamanda vasküler sistemde özellikle endotel hücreleri üzerinde etkili olup damar geçirgenliğini kontrol eder. Bu etkiler sonucunda inflamasyonu artırıcı bir rol oynadığı gösterilmiştir (16,17).

S1PR2 reseptörü hem hücre zarında hem de sitoplazmada bulunmakta olup merkezi sinir sistemi ve bağışıklık sistemi üzerinde önemli işlevlere sahiptir. Bu reseptör, hücre ölümü ve çoğalmasını düzenleyen süreçlerde yer almaktadır (18).

S1PR3, hücrelerin çoğalması, farklılaşması, programlı ölümü (apoptoz) ve kemotaksisi üzerinde etkilidir. Ancak fonksiyonları tam olarak netleşmemiştir. Bazı çalışmalar, bu reseptörün bağışıklık hücrelerinin biyolojik aktivitelerini düzenlediğini ortaya koymaktadır (19).

S1PR4, immün hücrelerin kemotaksisini yönlendirir ve dendritik hücrelerin aktivasyon sürecine katılır (20,21). Ayrıca sitotoksik T lenfosit aktivitesinin azalmasında da önemli bir rolü olduğu bildirilmiştir (22).

S1PR5 ise doğal öldürücü (NK) hücrelerinin kemik iliğinden ve lenf düğümlerinden periferik dokulara geçişinde görev yapmaktadır. Bununla birlikte, merkezi sinir sistemi üzerinde de çeşitli etkiler gösterdiği bildirilmektedir (23-25).

S1P, anjiyogenez, damar stabilitesi ve vasküler geçirgenlik gibi süreçleri etkileyerek damar sisteminin düzenlenmesinde merkezi bir rol üstlenmektedir (26). Güncel çalışmalar, S1P'nin endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezinin önemli bir düzenleyicisi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca yetişkin kardiyak hücrelerde yapılan araştırmalar, S1P'nin sinoatriyal düğüm hücrelerinde kalsiyum metabolizması ve iyon akımlarının kontrolünde rol aldığını göstermiştir (27,28). Bu bulgular, S1P'nin kardiyovasküler sistemdeki fizyolojik önemini desteklemektedir (29).



Bağıışıklık sistemi üzerindeki etkileri açısından bakıldığında, S1P, T ve B lenfositlerinin timus ve lenf düğümleri gibi primer ve sekonder lenfoid organlardan dolaşıma geçişini sağlayan kemotaktik bir aracı olarak görev yapmaktadır (30). Yapılan çalışmalarda, S1P'nin T hücrelerinin aktivasyonu ve proliferasyonu üzerinde düzenleyici etkiler gösterdiği bildirilmiştir (31). Bununla birlikte, S1P'nin dendritik hücreler, makrofajlar ve NK hücreleri dahil olmak üzere farklı bağışıklık hücreleri üzerinde de etkili olduğu gösterilmiştir (32-34). Ayrıca, S1P'nin hücre proliferasyonu ve apoptozu gibi temel hücresel süreçlerde de önemli roller üstlendiği belirlenmiştir (35).

S1P, sfingozin ve seramid ile birbirlerine dönüşebilir sfingolipid metabolitleridir. Seramid ve sfingozin anti-mitotik ve pro-apoptotik özellik gösterirken; S1P, hücre proliferasyonunu destekleyen etki göstermektedir. Hücresel stres durumlarında seramid ve sfingozin düzeylerinde artış gözlenirken, apoptozun baskılanması ise S1P seviyesinin yükselmesi ve seramid miktarının azalması ile ilişkilendirilmektedir (25).

Son olarak, yapılan araştırmalar S1P'nin romatoid artrit ve kemik homeostazı gibi inflamatuvar hastalıklarda önemli rol oynadığını göstermektedir. S1P'nin, osteoklast öncüllerinin kemotaksisini düzenleyerek kemik dokusunun homeostatik dengesini sürdürmede görev aldığı bildirilmiştir (36). Son on yıl içinde giderek artan sayıda çalışma, S1P metabolik yolunun; romatoid artrit, spondiloartrit, osteoartrit, osteoporoz, kemik metastazları ve vasküler kalsifikasyon gibi kalsifikasyon bozuklukları üzerindeki etkisini vurgulamaktadır (2).

S1P'nin Periodontal Hastalıktaki Rolü

S1P, periodontal hastalıkların gelişiminde etkili olan önemli biyolojik mediyatörlerden biridir. Bu molekül, periodontitis sürecinde inflamatuvar yanıtın başlıca düzenleyicilerinden biri olarak rol oynamaktadır. Ancak, S1P'nin periodontal inflamasyondaki etkileri, diğer sfingolipitlerle kıyaslandığında literatürde daha sınırlı olarak araştırılmıştır.

Periodontal dokularda S1P'nin yüksek düzeyleri, proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırarak inflamasyonun ilerlemesine katkı sağlayabilmektedir (3). Periodontitis hastalarında yapılan çalışmalarda, S1P'nin insan diş eti epitel hücrelerinde IFN- β , IL-6 ve IL-8 gibi proinflamatuvar sitokinlerin üretimini uyardığı gösterilmiştir (37,38). Bu sitokinler, inflamatuvar hücrelerin diş eti dokularına göçünü hızlandırmakta aynı zamanda IL-1 β ile TNF- α gibi proinflamatuvar mediyatörlerin salınımını arttırmaktadır (39). Buna ek olarak, güncel veriler S1P'nin yalnızca inflamasyonu artırmakla kalmayıp aynı zamanda fibroblast aktivasyonunu da düzenleyerek yara iyileşmesi ve fibrozis süreçlerine katkı sağladığını ortaya koymaktadır (40).

Ayrıca S1P'nin kemik remodelasyon sürecine de katıldığı bilinmektedir. Bu molekül, osteoklast hücrelerinin oluşumunu ve osteoklast öncüllerinin kemik dokusuna kemotaksisini uyarmaktadır



(41,42). Bu süreçte özellikle S1PR1 reseptörüyle etkileşimi dikkate değerdir; inflamatuvar yanıt sırasında bu reseptör etkileşiminin kemik yıkımı üzerinde etkili olduğu düşünülmektedir (43,44).

Yapılan son araştırmalar, S1PR2'nin Gi, Gq ve G12/13 proteinleriyle etkileşime girerek, oral patojen *Aggregatibacter actinomycetemcomitans* (Aa) tarafından uyarılan proinflamatuvar sitokin yanıtının düzenlenmesinde önemli bir rol üstlendiğini göstermektedir. S1PR2'nin özgül shRNA ile yıkılması sonucunda IL-1 β , IL-6 ve TNF- α düzeylerinin anlamlı biçimde azaldığı bildirilmiştir. Ayrıca, S1PR2'nin baskılanması osteoklastogenezis sürecini inhibe etmiş ve kemik rezorpsiyonunu azaltmıştır. Bu bulgular, S1PR2'nin hedeflenmesinin periodontitis tedavisinde potansiyel bir terapötik yaklaşım olabileceğine işaret etmektedir (41).

Sonuç olarak, artan S1P düzeylerinin periodontal hastalık progresyonu ile doğrudan ilişkili olduğu; inflamasyonlu periodontal dokularda S1P ekspresyonunun belirgin şekilde yükseldiği gösterilmiştir. Periodontitisli bireylerde S1P seviyelerinin yükselmesinin hastalık şiddetiyle bağlantılı olduğu da rapor edilmiştir (34). S1P'nin bağışıklık yanıtı üzerindeki bu etkileri, periodontal hastalıkların patogeneğinde önemli bir rol oynadığını düşündürmekte ve bu molekülün immün sistemi modüle edebileceği ileri sürülmektedir (45). Bu nedenle, S1P'nin hedeflenmesi, periodontitis tedavisinde umut verici bir terapötik strateji olarak değerlendirilmektedir (46,47).

SUMMARY / SONUÇ

S1P, hücrel sinyal iletiminde görev alan ve bağışıklık tepkilerinin düzenlenmesinde önemli görevleri olan biyoaktif bir lipittir. Periodontal inflamasyonun şiddetlenmesi ve alveoler kemik yıkımının ilerlemesinde, S1P'nin bağışıklık hücrelerinin kemotaksisini ve proinflamatuvar sitokinlerin salınımını artırması ayrıca osteoklast aktivitesini desteklemesi dikkat çekicidir. Mevcut literatür, S1P'nin periodontal doku yıkımında etkili olabileceğini göstermekte; bu da onu potansiyel bir biyobelirteç ve tedavi hedefi olarak ön plana çıkarmaktadır. Ancak, S1P'nin periodontitisle ilişkili moleküler mekanizmalarının daha net anlaşılabilmesi için ileri düzey deneysel ve klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

References / Referanslar

1. Spiegel S, Merrill AH Jr. Sphingolipid metabolism and cell growth regulation. *FASEB J* 1996;10(12):1388-97.



2. Moritz E, Jedlitschky G, Negnal J, et al. Increased sphingosine-1-phosphate serum concentrations in subjects with periodontitis: a matter of inflammation. *J Inflamm Res* 2021;14:2883-96.
3. Sattler K, Levkau B. Sphingosine-1-phosphate as a mediator of high-density lipoprotein effects in cardiovascular protection. *Cardiovasc Res* 2009; 82(2):201-11.
4. El Jamal A, Bougault C, Mebarek S, Magne D, Cuvillier O, Brizuela L. The role of sphingosine 1-phosphate metabolism in bone and joint pathologies and ectopic calcification. *Bone* 2020;130:115087.
5. Skoura A, Hla T. Regulation of vascular physiology and pathology by the S1P2 receptor subtype. *Cardiovasc Res* 2009;82(2):221-8.
6. Ryu Y, Takuwa N, Sugimoto N, et al. Sphingosine-1-phosphate, a platelet-derived lysophospholipid mediator, negatively regulates cellular Rac activity and cell migration in vascular smooth muscle cells. *Circ Res* 2002;90(3):325-32.
7. Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate and inflammation. *Int Immunol* 2019;31(9):617-25.
8. Christoffersen C, Obinata H, Kumaraswamy SB, et al. Endothelium-protective sphingosine-1-phosphate provided by HDL-associated apolipoprotein M. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108(23):9613-8.
9. Furuya H, Tamashiro PM, Shimizu Y, et al. Sphingosine kinase 1 expression in peritoneal macrophages is required for colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2017;38(12):1218-27.
10. Camerer E, Regard JB, Cornelissen I, et al. Sphingosine-1-phosphate in the plasma compartment regulates basal and inflammation-induced vascular leak in mice. *J Clin Invest* 2009;119(7):1871-9.
11. Maceyka M, Spiegel S. Sphingolipid metabolites in inflammatory disease. *Nature* 2014;510(7503):58-67.
12. Schwab SR, Cyster JG. Finding a way out: lymphocyte egress from lymphoid organs. *Nat Immunol* 2007;8(12):1295-301.
13. Tiper IV, East JE, Subrahmanyam PB, Webb TJ. Sphingosine 1-phosphate signaling impacts lymphocyte migration, inflammation and infection. *Pathog Dis* 2016;74(6).
14. Obinata H, Hla T. Sphingosine 1-phosphate in coagulation and inflammation. *Semin Immunopathol* 2012;34(1):73-91.



15. Bryan AM, Del Poeta M. Sphingosine-1-phosphate receptors and innate immunity. *Cell Microbiol* 2018;20(5):e12836.
16. Pitson SM, Pébay A. Regulation of stem cell pluripotency and neural differentiation by lysophospholipids. *Neurosignals* 2009;17(4):242-54.
17. Burg N, Salmon JE, Hla T. Sphingosine 1-phosphate receptor-targeted therapeutics in rheumatic diseases. *Nat Rev Rheumatol* 2022;18(6):335-51.
18. Seyedsadr MS, Weinmann O, Amorim A, et al. Inactivation of sphingosine-1-phosphate receptor 2 (S1PR2) decreases demyelination and enhances remyelination in animal models of multiple sclerosis. *Neurobiol Dis* 2019;124:189-201.
19. Li Q, Li Y, Lei C, Tan Y, Yi G. Sphingosine-1-phosphate receptor 3 signaling. *Clin Chim Acta* 2021;519:32-9.
20. Olesch C, Sirait-Fischer E, Berkefeld M, et al. S1PR4 ablation reduces tumor growth and improves chemotherapy via CD8+ T cell expansion. *J Clin Invest* 2020;130(10):5461-76.
21. Olesch C, Ringel C, Brüne B, Weigert A. Beyond immune cell migration: the emerging role of the sphingosine-1-phosphate receptor S1PR4 as a modulator of innate immune cell activation. *Mediators Inflamm* 2017;2017:6059203.
22. Kunkel GT, Maceyka M, Milstien S, Spiegel S. Targeting the sphingosine-1-phosphate axis in cancer, inflammation and beyond. *Nat Rev Drug Discov* 2013;12(9):688-702.
23. van Doorn R, Lopes Pinheiro MA, Kooij G, et al. Sphingosine 1-phosphate receptor 5 mediates the immune quiescence of the human brain endothelial barrier. *J Neuroinflammation* 2012;9(1):133.
24. O'Sullivan C, Schubart A, Mir AK, Dev KK. The dual S1PR1/S1PR5 drug BAF312 (Siponimod) attenuates demyelination in organotypic slice cultures. *J Neuroinflammation* 2016;13(1):31.
25. Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003;4(5):397-407.
26. Pyne S, Adams DR, Pyne NJ. Sphingosine 1-phosphate and sphingosine kinases in health and disease: recent advances. *Prog Lipid Res* 2016;62:93-106.
27. Nakajima N, Cavalli AL, Biral D, et al. Expression and characterization of Edg-1 receptors in rat cardiomyocytes: calcium deregulation in response to sphingosine 1-phosphate. *Eur J Biochem* 2000;267(18):5679-86.



28. Sugiyama A, Yatomi Y, Ozaki Y, Hashimoto K. Sphingosine 1-phosphate induces sinus tachycardia and coronary vasoconstriction in the canine heart. *Cardiovasc Res* 2000;46(1):119-25.
29. Saba JD, Hla T. Point-counterpoint of sphingosine 1-phosphate metabolism. *Circ Res* 2004;94(6):724-34.
30. Tian L, Wu Y, Choi HJ, et al. S1P/S1PR1 signaling differentially regulates the allogeneic response of CD4 and CD8 T cells by modulating mitochondrial fission. *Cell Mol Immunol* 2022;19(11):1235-50.
31. Romani R, Manni G, Donati C, et al. S1P promotes migration, differentiation and immune regulatory activity in amniotic-fluid-derived stem cells. *Eur J Pharmacol* 2018;833:173-82.
32. Zehra Okus F, Busra Azizoglu Z, Canatan H, Eken A. S1P analogues SEW2871, BAF312 and FTY720 affect human Th17 and Treg generation ex vivo. *Int Immunopharmacol* 2022;107:108665.
33. Gong L, Shen Y, Wang S, et al. Nuclear SPHK2/S1P induces oxidative stress and NLRP3 inflammasome activation via promoting p53 acetylation in lipopolysaccharide-induced acute lung injury. *Cell Death Discov* 2023;9(1):12.
34. Fettel J, Kühn B, Guillen NA, et al. Sphingosine-1-phosphate (S1P) induces potent anti-inflammatory effects in vitro and in vivo by S1P receptor 4-mediated suppression of 5-lipoxygenase activity. *FASEB J* 2019;33(2):1711-26.
35. Kluk MJ, Hla T. Role of the sphingosine 1-phosphate receptor EDG-1 in vascular smooth muscle cell proliferation and migration. *Circ Res* 2001;89(6):496-502.
36. Ishii M, Kikuta J, Shimazu Y, Meier-Schellersheim M, Germain RN. Chemorepulsion by blood S1P regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo. *J Exp Med* 2010;207(13):2793-8.
37. Eskan MA, Rose BG, Benakanakere MR, Lee MJ, Kinane DF. Sphingosine 1-phosphate 1 and TLR4 mediate IFN- β expression in human gingival epithelial cells. *J Immunol* 2008;180(3):1818-25.
38. Eskan MA, Rose BG, Benakanakere MR, et al. TLR4 and S1P receptors cooperate to enhance inflammatory cytokine production in human gingival epithelial cells. *Eur J Immunol* 2008;38(4):1138-47.
39. Lee MJ, et al. Sphingosine-1-phosphate as a regulator of angiogenic and inflammatory responses. *Biochim Biophys Acta Mol Cell Biol Lipids* 2012.



40. Sar JIC, Yang CJ, Tsai YS, et al. Sphingosine-1-phosphate stimulated connective tissue growth factor expression in human buccal fibroblasts: inhibition by epigallocatechin-3-gallate. J Formos Med Assoc 2015;114(9):860-4.
41. Ishii M, Egen JG, Klauschen F, et al. Sphingosine-1-phosphate mobilizes osteoclast precursors and regulates bone homeostasis. Nature 2009;458(7237):524-8.
42. Ishii M, Kikuta J, Shimazu Y, Meier-Schellersheim M, Germain RN. Chemorepulsion by blood S1P regulates osteoclast precursor mobilization and bone remodeling in vivo. J Exp Med 2010;207(13):2793-8.
43. Sato C, Iwasaki T, Kitano S, Tsunemi S, Sano H. Sphingosine 1-phosphate receptor activation enhances BMP-2-induced osteoblast differentiation. Biochem Biophys Res Commun 2012;423(1):200-5.
44. Pederson L, Ruan M, Westendorf JJ, Khosla S, Oursler MJ. Regulation of bone formation by osteoclasts involves Wnt/BMP signaling and the chemokine sphingosine-1-phosphate. Proc Natl Acad Sci U S A 2008;105(52):20764-9.
45. Moritz E, Jedlitschky G, Negal J, et al. Increased sphingosine-1-phosphate serum concentrations in subjects with periodontitis: a matter of inflammation. J Inflamm Res 2021;14:2883-96.
46. Sartawi Z, Schipani E, Ryan KB, Waeber C. Sphingosine 1-phosphate (S1P) signalling: role in bone biology and potential therapeutic target for bone repair. Pharmacol Res 2017;125:232-45.
47. Zhang L, Dong Y, Wang Y, Hu W, Dong S, Chen Y. Sphingosine-1-phosphate (S1P) receptors: promising drug targets for treating bone-related diseases. J Cell Mol Med 2020;24(8):4389-401.