

靶向 CSPGs/PTP σ : 多发性硬化症治疗的新途径*王敬桐¹⁾ 罗富成^{1)**} 陈文利^{2)**}¹⁾ 昆明理工大学灵长类转化医学研究院, 省部共建非人灵长类生物医学国家重点实验室, 昆明 650500;²⁾ 云南省第一人民医院神经内科, 昆明 650032)

摘要 多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种自身免疫性疾病, 主要表现为脱髓鞘和神经炎症。作为年轻人中最常见的非创伤性致残原因, MS 在全球范围内导致数百万人瘫痪。MS 的确切发病机制尚未完全明确, 目前尚无治愈方法。硫酸软骨素蛋白聚糖 (chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs) 是一类抑制性细胞外基质分子, 其受体蛋白酪氨酸磷酸酶 σ (protein tyrosine phosphatase σ , PTP σ) 在 CSPGs 介导的轴突再生抑制中起关键作用。研究表明, CSPGs/PTP σ 在 MS 的发生和发展中也具有重要作用, 并在 MS 病变区域的细胞外基质中上调。动物实验发现, 抑制 CSPGs/PTP σ 信号途径可以促进少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPC) 的迁移、分化、髓鞘再生, 并恢复运动功能, 显示出治疗 MS 的潜力。本文综述了 CSPGs/PTP σ 在中枢神经系统髓鞘再生研究中的最新进展, 旨在为 MS 的治疗提供新的策略和靶点。

关键词 PTP σ , 硫酸软骨素蛋白聚糖, 多发性硬化症, 髓鞘再生, 少突胶质细胞

中图分类号 Q55, Q74

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0293

CSTR: 32369.14.pibb.20240293

多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 是一种典型的由 T 细胞介导的中枢神经系统 (central nervous system, CNS) 疾病, 属于最常见的自身免疫性、炎症性神经退行性疾病之一^[1]。其主要特征包括少突胶质细胞 (oligodendrocytes, OLs) 急剧减少、脱髓鞘、小胶质细胞的活化以及由淋巴细胞引发的炎症反应, 导致不可逆的神经系统残疾^[2-4]。MS 主要影响青少年, 是除创伤外年轻人最常见的永久性致残原因之一, 对社会经济产生严重负担^[5]。全球约有 200 万 MS 患者, 并且近年来患病率呈上升趋势^[6]。

尽管 MS 的确切病因尚不明确, 但普遍认为遗传和环境因素在其中扮演重要角色^[7-8]。MS 的病理机制涉及自身免疫反应、T 淋巴细胞和巨噬细胞的炎症浸润, 其特征是脑和脊髓内的多发斑片状脱髓鞘^[9]。治疗 MS 的主要挑战在于开发能够延缓、预防或逆转疾病进展的方法。为实现这一目标, 一种可行的策略是在抑制免疫反应的同时增强内源性髓鞘再生, 从而恢复神经传导并防止神经退行^[10]。正常情况下, CNS 受损后, 神经干细胞 (neural stem cell, NSCs) 会迁移到受损区域并分化为成熟

的 OLs, 或由少突胶质前体细胞 (oligodendrocyte precursor cells, OPCs) 分化为成熟的 OLs, 参与髓鞘修复。然而, 在 MS 中, 髓鞘再生受到阻碍^[11]。研究表明, 髓鞘再生过程受到病变区域的细胞和化学障碍的限制, 其中硫酸软骨素蛋白聚糖 (chondroitin sulfate proteoglycans, CSPGs) 是一个重要的关键因素。CSPGs 属于细胞外基质 (extracellular matrix, ECM) 分子家族, 是周围神经网络 (perineuronal nets, PNNs) 的主要成分, 其核心蛋白质和高度硫酸化的糖胺聚糖 (glycosaminoglycan, GAG) 侧链在神经胶质瘢痕中急剧增加, 阻碍神经损伤修复^[12]。CSPGs 通过多种受体, 如白细胞共同抗原相关受体 (leukocyte antigen-related protein, LAR)、神经生长抑制因子受体 1 (Nogo-A/Nogo-66 receptor 1, NgR1)、神经生长

* 云南省科技厅-昆明医科大学应用基础研究联合专项 (202101AY070001-237) 和云南省基础研究计划 (202301AT070412) 资助。

** 通讯联系人。

罗富成 Tel: 18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

陈文利 Tel: 13888173126, E-mail: drchenwl@126.com

收稿日期: 2024-07-02, 接受日期: 2024-10-14

抑制因子受体3 (Nogo-A/Nogo-66 receptor 3, NgR3)、酪氨酸磷酸酶σ (protein tyrosine phosphatase σ, PTPσ), 发挥作用^[13]。其中, PTPσ是CSPGs的主要受体之一, 通过其磷酸酶活性调节CSPGs介导的生物学功能^[14]。近年的研究表明, CSPGs/PTPσ通过多种途径影响OLs的发育, 从而影响髓鞘再生的能力, 对MS的髓鞘再生障碍起到关键作用。本文综述了CSPGs/PTPσ信号通路的调控机制及其与MS之间的关系和最新研究进展, 旨在为MS的治疗提供新的视角和潜在的干预靶点。

1 CSPGs和PTPσ的生物学特性

1.1 CSPGs的功能特征

CSPGs是哺乳动物CNS中最丰富的蛋白聚糖之一, 由核心蛋白质和含有硫酸软骨素(chondroitin sulfate, CS)二糖重复单位的GAG链构成。CSPGs主要分为两种硫酸化形式: 6-硫酸化(C6S)和4-硫酸化(C4S)。C4S抑制细胞附着和迁移, 而C6S则表现出较好的相容性。根据核心蛋白质的不同, CSPGs可分为多个家族, 如Lectican家族(包括可聚蛋白多糖(aggrecan)、多功能蛋白聚糖(versican)、神经蛋白聚糖(neurocan)和短小蛋白聚糖(brevican))、神经蛋白聚糖C(neuroglycan C)、NG2、受体型蛋白酪氨酸磷酸酶RPTPβ及其剪接变体磷酸蛋白聚糖(phosphacan)、核心蛋白聚糖(decorin)、双糖链蛋白聚糖(biglycan)和淀粉样前体蛋白聚糖(appican)^[15]。CSPGs的GAG链中含有6种不同的CS二糖单位, 其硫酸化模式由不同的软骨素硫酸基转移酶(chondroitin sulfotransferase, CSSTs)决定, 进而影响CSPGs的结合特性和功能^[16]。GAG链在调控CSPGs的抑制特性中起着关键作用, 去除GAG链可减轻其抑制效果并促进轴突再生^[17]。例如, 使用细菌软骨素酶ABC(chondroitinase ABC, ChABC)酶解GAG链可减弱CSPGs的抑制作用, 促进轴突再生, 改善CNS损伤后的功能恢复^[18]。

CSPGs是CNS细胞外基质的重要组成部分, 在CNS的发育和成熟中发挥关键作用。发育过程中, CSPGs影响神经细胞的迁移和轴突生长; 成年后, 它们参与调控神经可塑性。在病理情况下, 如CNS损伤后, CSPGs是形成胶质瘢痕的关键组分, 抑制神经再生。在脊髓损伤(spinal cord injury, SCI)^[19-20]、中风^[12, 14]或MS^[21]中, CSPGs(如

aggrecan和versican)的表达显著上调, 成为神经修复的主要障碍。研究表明, CSPGs通过与多个受体(如LAR、NgR1、NgR3和PTPσ)结合, 激活Rho/ROCK信号通路, 进而影响髓鞘形成和神经再生^[22]。其中, NgR1和NgR3可高亲和力结合CSPGs的GAG链, 并参与其抑制神经生长。双重敲除NgR1和NgR3可促进受损视神经再生, 表明它们在髓鞘和反应性星形胶质细胞产生的抑制信号中起重要作用。Lee等^[23]通过研究神经元轴突和髓鞘的超微结构发现, NgR1对髓鞘的再生起调节作用。NgR1通过与Nogo-A、LINGO-1等抑制因子结合, 激活RhoA/ROCK信号通路, 导致轴突生长受阻, 从而抑制髓鞘再生和神经功能恢复^[24]。通过抑制NgR1的功能或阻断其与配体的结合, 可以减少这种抑制作用, 促进OPCs的迁移、分化和髓鞘再生^[25], 为MS和其他CNS疾病的治疗提供新的思路。此外, CSPGs受体之一LAR在髓鞘再生和MS中的作用也备受关注。研究表明, 靶向LAR可调节CSPGs的抑制作用, 进而促进髓鞘再生。在MS治疗中, 通过抑制LAR与CSPGs的结合, 可以减少其抑制作用, 促进OPCs的迁移和分化, 帮助恢复受损神经功能。同时, LAR的抑制也可通过影响OLs的功能和相关抑制因子的表达, 间接促进髓鞘再生^[26]。这表明LAR是一个潜在的治疗靶点, 有助于未来开发促进髓鞘再生的治疗策略。

1.2 PTPσ的生物学功能

PTPσ属于受体酪氨酸磷酸酶(receptor protein tyrosine phosphatase, RPTP) LAR家族, 其结构由3个部分组成: 细胞外结构域包含3个IgG样结构域和8个III型纤维连接蛋白(FNIII)结构域, 这些结构域参与细胞间相互作用; 1个跨膜区, 负责其在细胞膜上的定位; 2个细胞内的蛋白酪氨酸磷酸酶(PTP)结构域, 近端结构域(D1)具有催化活性, 远端结构域(D2)则参与调节信号转导^[27]。PTPσ由*Ptprs*基因编码, 该基因在哺乳动物中高度保守, 定位于染色体上的特定区域, 其功能在进化过程中得到了保留。PTPσ在中枢和外周神经系统中广泛表达, 例如在NSCs、祖细胞、星形胶质细胞、OL和神经元中都有表达^[28]。多项研究证实, 敲除*Ptprs*基因或抑制其催化活性能够显著促进轴突生长^[27], 这为理解PTPσ在神经发育中的作用提供了重要见解。此外, 从*Ptprs*基因敲除动物中分离的胚胎皮层神经元显示出轴突伸长率增加, 表明PTPσ的缺失对神经元发育具有显著影响。

而 *Ptprs* 基因敲除小鼠在出生后 48 h 内有 60% 的死亡率, 呈现出神经元缺陷、垂体后叶发育不全、胰腺和肠道神经内分泌缺陷等表型^[29-30]。

PTP σ 是 CSPGs 抑制轴突生长作用的特异性受体。PTP σ 通过去磷酸化特定底物, 已被证明在调节轴突生长和神经可塑性中发挥关键的负向调节作用, 对神经系统的发育和损伤后的修复至关重要。体外实验表明, 即便在 CSPGs 存在的情况下, 敲除 *Ptprs* 基因后, 神经轴突的生长仍然持续; 体内实验证实, *Ptprs* 基因敲除动物的脊髓背根节神经元轴突能够穿过 SCI 后 CSPGs 密集的瘢痕区域并继续生长^[31]。因此, PTP σ 是神经损伤修复的潜在治疗靶点。

2 CSPGs/PTP σ 对髓鞘再生的调控机制

PTP σ 在正常髓鞘化过程中并非必需, 但其功能对于 CSPGs 介导的抑制 OLs 生长和髓鞘形成却显得至关重要。在未结合 CSPGs 时, PTP σ 通常以二聚体的形式存在, 其磷酸酶活性处于抑制状态。当 CSPGs 与 PTP σ 结合后, 导致 PTP σ 的构象发生变化, 打破二聚体结构, 使 PTP σ 转变为功能活跃的单体状态。这种单体化激活了 PTP σ 的磷酸酶活性, 进而通过下游信号通路抑制细胞的再生能力 (图 1), 尤其是抑制轴突生长和髓鞘再生^[32]。

2.1 CSPGs/PTP σ 对自噬/溶酶体轴的调节作用

自噬是细胞通过降解受损或多余的细胞组分形成生物小分子的复杂代谢过程, 其维持细胞内蛋白质和细胞器的质量, 从而维持细胞稳态平衡。自噬过程包括起始和吞噬泡形成、自噬小体形成、自噬小体与溶酶体融合、降解与再循环等关键阶段, 每个阶段对细胞功能至关重要。

早在 2011 年, Martin 等^[33] 通过 RNAi 筛选发现 PTP σ 是自噬通量的调控因子。随后的研究显示, 通过 PTP σ 作用, CSPGs 上的 CS-E 硫酸化糖基团与轴突生长锥上的 PTP σ 结合, 促进皮质素 (cortactin, Cttn) Y421 残基的去磷酸化, 影响自噬体与溶酶体的融合, 从而调节自噬通量^[34] (图 1a)。此外, 通过细胞内 Sigma 肽 (intracellular sigma peptide, ISP) 调节 PTP σ 还能调控溶酶体酶 cathepsin B 水平^[35]。这些发现揭示了 CSPGs 作为自噬的细胞外调节因子的新角色。近年来的研究进一步证明了 PTP σ 对自噬体与溶酶体的融合^[34] 及神经元中 cathepsin B 的调控作用^[36], 强调了 CSPGs 在神经退行性疾病中的重要性。最新的相

关研究进一步扩展了 CSPGs/PTP σ 抑制在激活 SCI 自噬通量、轴突和突触重组以及功能恢复中的作用^[37]。CSPGs 在多种神经退行性疾病 (如 MS) 中上调, 阻碍 OPC 的迁移和髓鞘再生潜能^[38-39]。此外, Atg5 和自噬在 OPC 分化、存活和髓鞘化中的作用^[40-41] 进一步支持了通过调节 PTP σ 恢复自噬通量可能促进疾病模型小鼠的运动功能恢复^[42]。

总之, 深入研究 CSPGs 与 PTP σ 之间的相互作用及其对自噬和溶酶体功能的调控机制对于理解 CNS 损伤和神经退行性疾病的病理机制至关重要。

2.2 N-cadherin/ β -catenin 通路参与 PTP σ 介导的生物学作用

CNS 的髓鞘化是一个多步骤过程, 关键在于 OPC 的迁移、轴突接触和髓鞘形成。N-cadherin 是一个重要的分子, 特别是在未成熟 CNS 中, 通过其与轴突的黏附作用, N-cadherin 在 OPC 和施旺细胞的黏附中起重要作用^[43-44]。此外, Wnt/ β -catenin 信号通路在 OLs 的发育和髓鞘形成中也扮演着关键角色, 通过调节 Tcf712 和 β -catenin 的共定位来促进 OPC 的分化^[45]。

N-cadherin 的细胞内区域与 β -catenin 结合, 进而与肌动蛋白细胞骨架结合, 促进细胞黏附和运动调节^[46]。最近的研究表明, N-cadherin 是 PTP σ 的一个底物, 并参与其调控轴突生长的抑制作用^[47]。PTP σ 的缺失会导致 β -catenin 的酪氨酸磷酸化, 从而影响其与黏附蛋白的结合和细胞黏附功能, 进而调节 OPC 向成熟 OL 的分化 (图 1b)。这些发现揭示了 PTP σ 通过调节 N-cadherin/ β -catenin 通路, 可能影响 OPC 的分化能力, 从而影响髓鞘再生的过程。

2.3 CSPGs/PTP σ 通过 Rho/ROCK、Akt 或 ERK 通路调控 OPC 分化

CNS 受损后, 神经和髓鞘的再生能力受到限制, 主要原因是 CSPGs 在损伤部位周围形成了胶质瘢痕^[48]。研究表明, CSPGs 能够抑制多种神经细胞的迁移和突起生长^[49]。Monnier 等^[50] 的研究显示, CSPGs 通过激活 Rho 及其下游效应物 ROCK 抑制轴突生长, 而使用 ROCK 抑制剂可以部分缓解 CSPGs 的这一抑制作用。Pendleton 等^[51] 进一步发现, ROCK 抑制剂同样能部分逆转 CSPGs 对 OPC 分化的抑制作用, 表明 Rho/ROCK 通路在神经元和 OLs 中都发挥了关键作用。

SCI 后, OLs 的产生对于轴突的再髓鞘化至关重要^[11]。Dyck 等^[26] 使用 ChABC 靶向处理

CSPGs, 发现该方法能够在SCI的亚急性和慢性阶段促进OLs的生成。他们进一步揭示, CSPGs通过PTP σ 信号和Rho/ROCK通路抑制OLs的产生。同时, CSPGs与PTP σ 结合, 还可降低神经细胞中Akt和Erk1/2的磷酸化水平, 抑制OPC的分化能力(图1c)。因此, 阻断PTP σ 信号或Rho/ROCK通路可能是克服CSPGs对OPC分化和髓鞘再生抑制作用的有效策略。

2.4 CSPGs/PTP σ 通过免疫调控间接抑制髓鞘再生

MS的主要特征之一是T淋巴细胞进入CNS, 对髓鞘和轴突造成损害^[52]。Th1细胞分泌干扰素 γ , Th17细胞产生白介素-17(interleukin-17, IL-17), 这两类细胞被认为是神经炎症和髓鞘损伤的主要驱动因素^[52-53]。尽管MS早期通常伴有自发的髓鞘再生反应, 但这一过程并不总是成功, 可能因持续的神经炎症毒性和其他抑制因素而失败^[54-55]。

小胶质细胞在MS中扮演着重要角色^[56]。它们对微环境的变化非常敏感, 既能引发神经炎症, 也能发挥保护作用^[57]。Karimi-Addolrezaee实验室^[58]的研究发现, LAR和PTP σ 受体在SCI中的免疫调

控机制中发挥关键作用。阻断这些受体可减少M2型小胶质细胞/巨噬细胞和调节性T细胞(regulatory T cells, Tregs)的数量, 并促进IL-10和精氨酸酶1等再生免疫因子的释放。此外, 研究表明, CSPGs在体外虽不直接诱导M1表型, 但能促进促炎表型。在CSPGs存在时, 抑制LAR和PTP σ 能增强小胶质细胞的吞噬和动员能力, 从而调节炎症反应。CSPGs通过激活LAR和PTP σ 下游的Rho/ROCK通路, 也调节了小胶质细胞的活性。

Lecticans 是 CSPGs 的重要亚群, 包括brevican、neurocan、aggrecan 和 versican 等成员。在MS病变中, Lecticans表达增加, 它们通过与细胞表面受体的相互作用, 抑制OPC分化为成熟的OLs, 从而阻碍髓鞘再生^[38, 51, 59-61]。在体内, 抑制CSPGs的合成、沉积或其下游信号, 特别是在脱髓鞘损伤后, 有助于增强髓鞘再生^[38, 42, 58-59]。某些CSPGs混合物还会增强CNS中巨噬细胞的迁移并促进促炎细胞因子的产生(如TNF- α 和IL-6)^[61-63]。因此, CSPGs在疾病进展中可能加剧炎症反应, 但这一假设仍需进一步证实。

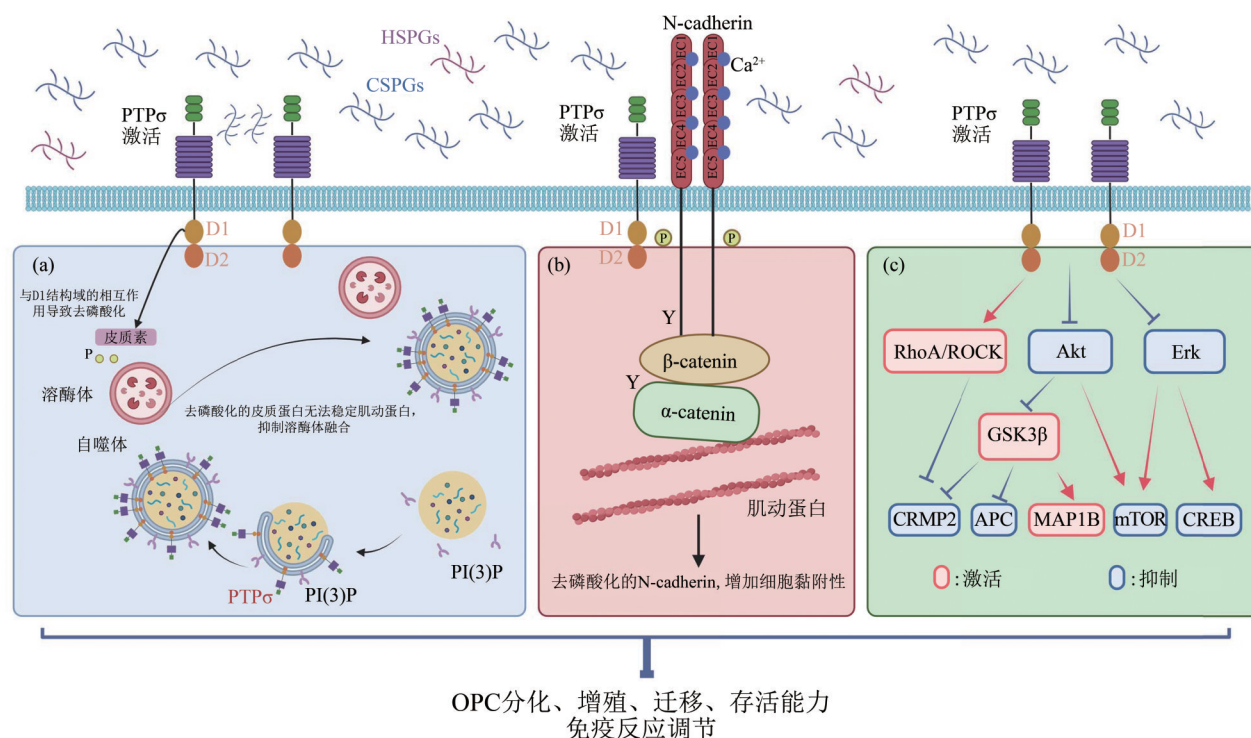


Fig. 1 Mechanistic insights into CSPG/PTP σ modulation of remyelination

图1 CSPG/PTP σ 调控髓鞘再生的分子机制

(a) CSPGs/PTP σ 介导的自噬抑制在CNS髓鞘再生失败中的作用。(b) CSPGs/PTP σ 通过N-cadherin途径调控髓鞘再生。当PTP σ 被激活时, 它能去磷酸化N-cadherin, 并招募 β -catenin形成复合物, 使N-cadherin复合物与肌动蛋白细胞骨架结合, 进而抑制髓鞘再生。(c) CSPGs与PTP σ 受体结合后, 激活Rho/ROCK信号通路, 或通过抑制Akt和Erk1/2的磷酸化, 抑制髓鞘再生。

不同类型的T细胞亚群对髓鞘再生的影响不同。Treg细胞促进髓鞘再生,而Th17细胞则抑制这一过程^[64-66]。研究表明,在实验性自身免疫性脑脊髓炎(experimental autoimmune encephalomyelitis, EAE)和MS病变中,浸润的Th17细胞通过释放谷氨酸,导致OLs凋亡和再髓鞘化受阻^[67]。Th17细胞分泌的IL-17还激活了OPCs中的NOTCH1信号通路,导致细胞凋亡和分化受损^[68]。在MS病灶中,versican-V1的表达显著增加^[61]。它通过重新编程Th17细胞影响疾病发展。在与混合CSPGs和纯化的versican-V1共培养时,CD4+ T细胞会促使Th17细胞的生成增加,表明CSPGs在局部微环境中对免疫细胞的极化有重要作用。进一步研究表明,versican-V1与Th17细胞接触后,会增强其对OPCs分化和增殖的抑制作用^[69]。综上所述,versican-V1的高表达不仅直接阻碍了OPCs的分化和增殖,还通过增强Th17细胞的炎症反应,间接影响髓鞘再生过程。

3 靶向CSPGs/PTP σ 的MS治疗策略

目前,MS的治疗主要依赖抗炎药物、免疫抑制剂和免疫调节剂等。为了实现长期缓解,需在早期采取积极的免疫调节和神经保护策略^[70]。然而,即使经过治疗,病变区域仍会出现大量轴突脱髓鞘。髓鞘再生的核心在于OPC的激活、迁移、增殖和分化。MS患者存活的OLs再生功能较弱,且随着年龄增长和疾病进展,髓鞘再生能力减弱^[71]。这提示,通过药物增强内源性OPCs的再生能力或通过外源性OPCs移植来促进髓鞘再生,可能是治疗MS等脱髓鞘疾病的有效途径^[72]。其中,靶向CSPGs/PTP σ 的抑制剂可通过促进髓鞘再生,为MS的治疗提供新的方向。

3.1 降解或抑制CSPGs促进髓鞘再生

CNS损伤后,CSPGs水平显著上升,并在损伤后10~14 d达高峰^[49]。ChABC是一种从普通变形杆菌(*Proteus vulgaris*)中分离的细菌酶^[73],能通过裂解CSPGs的GAG链,去除其对再生的抑制作用,减少免疫反应并增强CNS的可塑性^[74]。ChABC与细胞移植、生长因子治疗等策略相结合,显示出无冲突的协同作用。然而,ChABC只能局部去除CSPGs的GAG链,其对免疫细胞和OLs的全面影响仍不清楚。研究还发现,二氟氨基葡萄糖能减少CSPGs的生成,促进EAE小鼠的髓鞘再生,并通过抑制Th17细胞的炎症反应促进OPCs分

化^[75]。另有研究表明,原胺(protamine, PRM)作为肝素拮抗剂,能有效中和CSPGs的抑制作用,促进OPCs的分化和髓鞘再生。PRM通过结合OPCs上的PTPRZ受体,竞争性抑制CSPGs与其天然配体的结合,增强OPCs成熟和分化^[76]。因此,开发中和CSPGs的药物可能是治疗髓鞘发育障碍和脱髓鞘疾病的有效策略。

3.2 抑制CSPGs生物合成促进髓鞘再生

CSPGs已被证实在体外抑制OPCs的形态复杂性及分化,并在体内抑制髓鞘再生^[60, 77]。近年来,许多研究致力于寻找克服CSPGs对OPCs生长抑制的方法。尽管苯扎托品和咪康唑等药物在无抑制条件下能促进OLs的成熟,但它们未能有效对抗CSPGs的抑制作用^[78-79]。ChABC作为一种细菌来源的蛋白酶,在SCI和白质缺血模型中显示了改善组织形态和神经功能的效果。然而,由于ChABC需要局部注射至损伤部位,对于MS等脱髓鞘疾病并不现实,因为病变广泛分布于大脑和脊髓。Keough等^[38]研究发现,氟胺通过抑制4-epimerase酶活性,降低了培养星形胶质细胞中CS和CSPG核心蛋白的含量。氟胺处理的星形胶质细胞产生的ECM对OL发育的抑制作用减少,且对星形胶质细胞无毒性。研究还发现,EXTL2基因在CSPGs生物合成中的负调控作用,其缺失会导致更大范围的髓鞘破坏^[80]。总之,减少CSPGs的生物合成可能是促进CNS髓鞘再生的关键策略。

3.3 抑制PTP σ 表达或活性促进髓鞘再生

CSPGs通过与OLs上的PTP σ 受体结合,抑制髓鞘形成。研究显示,PTP σ 特异性shRNA处理的OLs,以及PTP σ 敲除的OLs,对CSPGs的抑制作用不敏感,证实了PTP σ 在这一过程中不可或缺的作用^[51]。Silver实验室^[81]开发了一种全身给药的合成肽ISP,它是PTP σ 楔形结构域的膜渗透性多肽模拟物,能够与PTP σ 结合并解除CSPGs介导的抑制。研究发现,在MS动物模型中,ISP可抑制CSPG/PTP σ 信号通路,增强MMP-2活性,促进OPCs的迁移、成熟以及髓鞘再生,恢复神经功能^[42]。Mohammad Javan实验室^[39]进一步证实,抑制PTP σ 可以促进OPCs分化和髓鞘再生,验证了ISP作为保护髓鞘、促进再生的有效策略,并恢复了MS模型小鼠的神经转导功能。最新研究表明,ISP通过调控PTP σ 介导的RhoA/CRMP2信号通路,增强轴突髓鞘形成^[82]。此外,另一个CSPGs信号受体LAR在调控OPCs分化中也起到关

键作用^[51, 83]。同时抑制LAR和PTPσ信号, 能显著促进OPCs的分化, 增强髓鞘再生^[84]。

3.4 通过靶向CSPGs/PTPσ下游途径促进髓鞘再生的方法

Rho信号、自噬和MMP-2是CSPGs/PTPσ作用的重要下游靶点。研究表明, 抑制Rho或其下游靶点ROCK能够刺激神经元在髓磷脂或CSPGs基质上的生长。此外, 利用C3转移酶灭活Rho, 或用Y27632抑制ROCK, 可以促进成年小鼠SCI后的轴突再生并改善后肢功能^[85]。这些研究结果表明, Rho/ROCK信号通路作为CSPGs/PTPσ的下游靶点, 是SCI后髓鞘再生潜在的治疗干预途径。Bankston等^[40]研究发现, 自噬在OPC/OL的分化、生存以及髓鞘的正常发育中起关键作用。通过使用激活Beclin-1/Vps34复合物的Tatbeclin1肽增强自噬, 可以促进髓鞘形成。相反, 使用KU55933抑制Beclin-1/Vps34复合物, 或使用Verteporfin靶向抑制p62, 会阻断自噬并抑制髓鞘形成。这表明, 自噬是髓鞘异常和脱髓鞘疾病的重要治疗靶点。先前的研究发现, 蛋白酶MMP-2的上调可以帮助干细胞侵入富含CSPGs的神经胶质瘢痕区域^[86], 并改善培养条件下施旺细胞对周围轴突的再髓鞘化^[87]。最近的研究进一步表明, PTPσ调控的MMP-2活性增强与OPCs相关, 这一增强有助于OPCs消化MS病变中脱髓鞘斑块的CSPGs。MMP-2作为PTPσ在OPCs中的下游分子靶点, 其上调能够通过酶解CSPGs, 促进髓鞘再生^[42]。因此, 靶向CSPGs/PTPσ下游途径, 开发高效安全的髓鞘再生方法是可行的。

综上所述, 研究人员正在努力解析再髓鞘化的分子机制, 并探索MS中再髓鞘化失败的原因, 以期发现和验证能够促进再髓鞘化过程的新型药物靶点。越来越多的证据表明, PTPσ与CSPGs之间的相互作用对MS中OPCs的再髓鞘化过程至关重要, 为开发能够促进受损CNS修复的新疗法提供了潜在的治疗靶点。

4 总结与展望

近年来, MS研究在药物靶点发现方面取得了显著进展。虽然现有的免疫调节疗法在减少炎症和控制复发方面有效, 但对改善患者残疾的作用有限。因此, 髓鞘再生作为防止残疾和促进修复的治疗策略, 正受到越来越多的关注。然而, 研究髓鞘再生的过程面临诸多挑战。深入探究髓鞘再生受阻

的分子机制, 对于识别和验证新的药物靶点至关重要。研究表明, 髓鞘再生失败可能与OPCs分化能力下降或病变区域的抑制性微环境有关。虽然某些药物显示出促进OPCs分化的潜力, 但临床应用效果有限。因此, 需要开发综合的治疗方案, 既针对OPCs本身, 又着眼于改善病变微环境中的抑制因素。

随着对CSPG/PTPσ在CNS功能中作用的深入研究, 特别是在髓鞘再生、突触可塑性、记忆形成及神经退行性疾病背景下, CSPG/PTPσ的内源性功能逐渐受到关注。CSPGs在MS病变中的上调, 以及其通过PTPσ途径抑制髓鞘再生的机制, 为开发新的治疗策略提供了重要分子靶点。然而, 仍有一些关键问题需要进一步研究。

a. 细胞调控机制。需要深入研究CSPGs和PTPσ在不同类型细胞中的调控机制及其对下游信号通路和细胞功能的影响, 尤其是对免疫细胞的作用。理解这些分子在不同细胞类型中的作用机制, 有助于开发更为精准的治疗方案。

b. 无毒有效物质的发现。寻找能够降解或抑制CSPGs, 或调节PTPσ的无毒有效物质是实现临床应用的关键。中草药在中国已有悠久的历史, 部分中草药被认为具有保护和改善神经系统的功能。中草药提取物中的化学成分, 可能在调控CSPGs/PTPσ及其下游信号通路上具有潜力。系统研究这些成分的生物活性和作用机制, 可能为新药开发提供候选物。

c. 新治疗方法的开发。探索并开发新的MS治疗方法, 结合免疫抑制剂与促进髓鞘再生的药物(如ISP)的共同疗法, 可能更为有效。这种方法不仅能够控制炎症, 还能促进神经功能的修复和再生, 或涉及细胞治疗、基因治疗、神经保护策略及新药开发。

这些研究将为MS患者带来更有效的治疗选择, 改善生活质量, 并可能减缓甚至阻止疾病的进展。同时, 这些研究成果也将有助于推动髓鞘再生研究, 为MS患者的神经功能恢复提供新的希望。

参 考 文 献

- [1] Hauser S L, Goodin D S. Multiple sclerosis and other demyelinating diseases//Hauser S L, Josephson S A. Harrison's Neurology in Clinical Medicine, 4e. New York: McGraw-Hill Education, 2018. <https://neurology.mhmedical.com/content.aspx?bookid=2207§ionid=169310853>
- [2] Haase S, Linker R A. Inflammation in multiple sclerosis. Ther Adv

- Neurol Disord, 2021, **14**: 17562864211007687
- [3] Haki M, Al-Biati H A, Al-Tameemi Z S, *et al.* Review of multiple sclerosis: epidemiology, etiology, pathophysiology, and treatment. *Medicine*, 2024, **103**(8): e37297
- [4] Ramaglia V, Rojas O, Naouar I, *et al.* The ins and outs of central nervous system inflammation-lessons learned from multiple sclerosis. *Annu Rev Immunol*, 2021, **39**: 199-226
- [5] Walton C, King R, Rechtman L, *et al.* Rising prevalence of multiple sclerosis worldwide: insights from the atlas of MS, third edition. *Mult Scler*, 2020, **26**(14): 1816-1821
- [6] Amin M, Hersh C M. Updates and advances in multiple sclerosis neurotherapeutics. *Neurodegener Dis Manag*, 2023, **13**(1): 47-70
- [7] Bjornevik K, Cortese M, Healy B C, *et al.* Longitudinal analysis reveals high prevalence of Epstein-Barr virus associated with multiple sclerosis. *Science*, 2022, **375**(6578): 296-301
- [8] Miclea A, Bagnoud M, Chan A, *et al.* A brief review of the effects of vitamin D on multiple sclerosis. *Front Immunol*, 2020, **11**: 781
- [9] López-Muguruza E, Matute C. Alterations of oligodendrocyte and myelin energy metabolism in multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(16): 12912
- [10] Cunniffe N, Coles A. Promoting remyelination in multiple sclerosis. *J Neurol*, 2021, **268**(1): 30-44
- [11] Packer D, Fresenko E E, Harrington E P. Remyelination in animal models of multiple sclerosis: finding the elusive grail of regeneration. *Front Mol Neurosci*, 2023, **16**: 1207007
- [12] Tran A P, Warren P M, Silver J. The biology of regeneration failure and success after spinal cord injury. *Physiol Rev*, 2018, **98**(2): 881-917
- [13] Mencia C P, Hussein R K, Yu P, *et al.* The role of chondroitin sulfate proteoglycans in nervous system development. *J Histochem Cytochem*, 2021, **69**(1): 61-80
- [14] Yao M, Fang J, Li J, *et al.* Modulation of the proteoglycan receptor PTP σ promotes white matter integrity and functional recovery after intracerebral hemorrhage stroke in mice. *J Neuroinflammation*, 2022, **19**(1): 207
- [15] Zhang G, Jin L Q, Rodemer W, *et al.* The composition and cellular sources of CSPGs in the glial scar after spinal cord injury in the lamprey. *Front Mol Neurosci*, 2022, **15**: 918871
- [16] Pu A, Stephenson E L, Yong V W. The extracellular matrix: focus on oligodendrocyte biology and targeting CSPGs for remyelination therapies. *Glia*, 2018, **66**(9): 1809-1825
- [17] Fawcett J W, Fyhn M, Jendelova P, *et al.* The extracellular matrix and perineuronal nets in memory. *Mol Psychiatry*, 2022, **27**(8): 3192-3203
- [18] Su M, Soomro S H, Jie J, *et al.* Effects of the extracellular matrix on myelin development and regeneration in the central nervous system. *Tissue Cell*, 2021, **69**: 101444
- [19] Baldwin K T, Giger R J. Insights into the physiological role of CNS regeneration inhibitors. *Front Mol Neurosci*, 2015, **8**: 23
- [20] Patel D C, Swift N, Tewari B P, *et al.* Increased expression of chondroitin sulfate proteoglycans in dentate gyrus and amygdala causes postinfectious seizures. *Brain*, 2024, **147**(5): 1856-1870
- [21] Ghorbani S, Yong V W. The extracellular matrix as modifier of neuroinflammation and remyelination in multiple sclerosis. *Brain*, 2021, **144**(7): 1958-1973
- [22] Sharma K, Selzer M E, Li S. Scar-mediated inhibition and CSPG receptors in the CNS. *Exp Neurol*, 2012, **237**(2): 370-378
- [23] Lee J Y, Kim M J, Li L, *et al.* Nogo receptor 1 regulates Caspr distribution at axo-glial units in the central nervous system. *Sci Rep*, 2017, **7**(1): 8958
- [24] Vaccaro G, Dumoulin A, Zuñiga N R, *et al.* The nogo-66 receptors NgR1 and NgR3 are required for commissural axon pathfinding. *J Neurosci*, 2022, **42**(20): 4087-4100
- [25] Niu H M, Wang M Y, Ma D L, *et al.* Epimedium flavonoids improve cognitive impairment and white matter lesions induced by chronic cerebral hypoperfusion through inhibiting the Lingo-1/Fyn/ROCK pathway and activating the BDNF/NGR1/PI3K pathway in rats. *Brain Res*, 2020, **1743**: 146902
- [26] Dyck S M, Alizadeh A, Santhosh K T, *et al.* Chondroitin sulfate proteoglycans negatively modulate spinal cord neural precursor cells by signaling through LAR and RPTP σ and modulation of the rho/ROCK pathway. *Stem Cells*, 2015, **33**(8): 2550-2563
- [27] Wang R, Li T, Diao S, *et al.* Inhibition of the proteoglycan receptor PTP σ promotes functional recovery on a rodent model of preterm hypoxic-ischemic brain injury. *Exp Neurol*, 2023, **370**: 114564
- [28] Roppongi R T, Dhume S H, Padmanabhan N, *et al.* LRRTMs organize synapses through differential engagement of neuroligin and PTP σ . *Neuron*, 2020, **106**(4): 701
- [29] Batt J, Asa S, Fladd C, *et al.* Pituitary, pancreatic and gut neuroendocrine defects in protein tyrosine phosphatase-sigma-deficient mice. *Mol Endocrinol*, 2002, **16**(1): 155-169
- [30] Wallace M J, Batt J, Fladd C A, *et al.* Neuronal defects and posterior pituitary hypoplasia in mice lacking the receptor tyrosine phosphatase PTPsigma. *Nat Genet*, 1999, **21**(3): 334-338
- [31] 刘慧. PTP σ 受体参与神经元周围网络调节视皮层可塑性终止的机制研究[D]. 重庆: 第三军医大学, 2012
- Liu H. Study on the Mechanism of PTP σ Receptor Participating in the Regulation of Visual Cortex Plasticity Termination by Neuronal Peripheral Network[D]. Chongqing: Third Military Medical University, 2012
- [32] Coles C H, Shen Y, Tenney A P, *et al.* Proteoglycan-specific molecular switch for RPTP σ clustering and neuronal extension. *Science*, 2011, **332**(6028): 484-488
- [33] Martin K R, Xu Y, Looyenga B D, *et al.* Identification of PTPsigma as an autophagic phosphatase. *J Cell Sci*, 2011, **124**(Pt 5): 812-819
- [34] Sakamoto K, Ozaki T, Ko Y C, *et al.* Glycan sulfation patterns define autophagy flux at axon tip via PTPR σ -cortactin axis. *Nat Chem Biol*, 2019, **15**(7): 699-709
- [35] Tran A P, Warren P M, Silver J. Regulation of autophagy by inhibitory CSPG interactions with receptor PTP σ and its impact on plasticity and regeneration after spinal cord injury. *Exp Neurol*, 2020, **328**: 113276
- [36] Tran A P, Sundar S, Yu M, *et al.* Modulation of receptor protein tyrosine phosphatase sigma increases chondroitin sulfate

- proteoglycan degradation through cathepsin B secretion to enhance axon outgrowth. *J Neurosci*, 2018, **38**(23): 5399-5414
- [37] Wang H, Feng N, Liu C, *et al*. Inhibition of CSPG-PTP σ activates autophagy flux and lysosome fusion, aids axon and synaptic reorganization in spinal cord injury. *Mol Neurobiol*, 2024, **62**(1): 773-785
- [38] Keough M B, Rogers J A, Zhang P, *et al*. An inhibitor of chondroitin sulfate proteoglycan synthesis promotes central nervous system remyelination. *Nat Commun*, 2016, **7**: 11312
- [39] Niknam P, Raoufy M R, Fathollahi Y, *et al*. Modulating proteoglycan receptor PTP σ using intracellular sigma peptide improves remyelination and functional recovery in mice with demyelinated optic chiasm. *Mol Cell Neurosci*, 2019, **99**: 103391
- [40] Bankston A N, Forston M D, Howard R M, *et al*. Autophagy is essential for oligodendrocyte differentiation, survival, and proper myelination. *Glia*, 2019, **67**(9): 1745-1759
- [41] 陈红. 少突胶质细胞前体细胞的自噬在衰老相关性认知下降中的作用和机制[D]. 苏州: 苏州大学, 2021
- Chen H. Role and Mechanism of Autophagy of Oligodendrocyte Precursor Cells in Aging-related Cognitive Decline[D]. Suzhou: Soochow University, 2021
- [42] Luo F, Tran A P, Xin L, *et al*. Modulation of proteoglycan receptor PTP σ enhances MMP-2 activity to promote recovery from multiple sclerosis. *Nat Commun*, 2018, **9**(1): 4126
- [43] Schnädelbach O, Blaschuk O W, Symonds M, *et al*. N-cadherin influences migration of oligodendrocytes on astrocyte monolayers. *Mol Cell Neurosci*, 2000, **15**(3): 288-302
- [44] Wilby M J, Muir E M, Fok-Seang J, *et al*. N-Cadherin inhibits Schwann cell migration on astrocytes. *Mol Cell Neurosci*, 1999, **14**(1): 66-84
- [45] Dai Z M, Sun S, Wang C, *et al*. Stage-specific regulation of oligodendrocyte development by Wnt/ β -catenin signaling. *J Neurosci*, 2014, **34**(25): 8467-8473
- [46] Cornejo F, Cortés B I, Findlay G M, *et al*. LAR receptor tyrosine phosphatase family in healthy and diseased brain. *Front Cell Dev Biol*, 2021, **9**: 659951
- [47] Dong Y, Zhao K, Qin X, *et al*. The mechanisms of perineuronal net abnormalities in contributing aging and neurological diseases. *Ageing Res Rev*, 2023, **92**: 102092
- [48] Yang R, Zhang Y, Kang J, *et al*. Chondroitin sulfate proteoglycans revisited: its mechanism of generation and action for spinal cord injury. *Aging Dis*, 2024, **15**(1): 153-168
- [49] Luo F, Wang J, Zhang Z, *et al*. Inhibition of CSPG receptor PTP σ promotes migration of newly born neuroblasts, axonal sprouting, and recovery from stroke. *Cell Rep*, 2022, **40**(4): 111137
- [50] Monnier P P, Sierra A, Schwab J M, *et al*. The Rho/ROCK pathway mediates neurite growth-inhibitory activity associated with the chondroitin sulfate proteoglycans of the CNS glial scar. *Mol Cell Neurosci*, 2003, **22**(3): 319-330
- [51] Pendleton J C, Shambloott M J, Gary D S, *et al*. Chondroitin sulfate proteoglycans inhibit oligodendrocyte myelination through PTP σ . *Exp Neurol*, 2013, **247**: 113-121
- [52] Moser T, Akgün K, Proschmann U, *et al*. The role of TH17 cells in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Autoimmun Rev*, 2020, **19**(10): 102647
- [53] Zhao X, Jacob C. Mechanisms of demyelination and remyelination strategies for multiple sclerosis. *Int J Mol Sci*, 2023, **24**(7): 6373
- [54] Franklin R J M, ffrench-Constant C, Edgar J M, *et al*. Neuroprotection and repair in multiple sclerosis. *Nat Rev Neurol*, 2012, **8**(11): 624-634
- [55] Lubetzki C, Zalc B, Williams A, *et al*. Remyelination in multiple sclerosis: from basic science to clinical translation. *Lancet Neurol*, 2020, **19**(8): 678-688
- [56] Baaklini C S, Ho M F S, Lange T, *et al*. Microglia promote remyelination independent of their role in clearing myelin debris. *Cell Rep*, 2023, **42**(12): 113574
- [57] Niu X, Zhou F, Zhang L. Microglia regulate the health of central nervous system through myelin. *Mol Biomed*, 2023, **4**(1): 14
- [58] Dyck S, Kataria H, Alizadeh A, *et al*. Perturbing chondroitin sulfate proteoglycan signaling through LAR and PTP σ receptors promotes a beneficial inflammatory response following spinal cord injury. *J Neuroinflammation*, 2018, **15**(1): 90
- [59] Lau L W, Keough M B, Haylock-Jacobs S, *et al*. Chondroitin sulfate proteoglycans in demyelinated lesions impair remyelination. *Ann Neurol*, 2012, **72**(3): 419-432
- [60] Siebert J R, Osterhout D J. The inhibitory effects of chondroitin sulfate proteoglycans on oligodendrocytes. *J Neurochem*, 2011, **119**(1): 176-188
- [61] Stephenson E L, Mishra M K, Moussienko D, *et al*. Chondroitin sulfate proteoglycans as novel drivers of leucocyte infiltration in multiple sclerosis. *Brain*, 2018, **141**(4): 1094-1110
- [62] Kang I, Harten I A, Chang M Y, *et al*. Versican deficiency significantly reduces lung inflammatory response induced by polyinosine-polycytidylic acid stimulation. *J Biol Chem*, 2017, **292**(1): 51-63
- [63] Kim S, Takahashi H, Lin W W, *et al*. Carcinoma-produced factors activate myeloid cells through TLR2 to stimulate metastasis. *Nature*, 2009, **457**(7225): 102-106
- [64] Baxi E G, DeBruin J, Tosi D M, *et al*. Transfer of myelin-reactive Th17 cells impairs endogenous remyelination in the central nervous system of cuprizone-fed mice. *J Neurosci*, 2015, **35**(22): 8626-8639
- [65] Dombrowski Y, O'Hagan T, Dittmer M, *et al*. Regulatory T cells promote myelin regeneration in the central nervous system. *Nat Neurosci*, 2017, **20**(5): 674-680
- [66] Moore C S, Cui Q L, Warsi N M, *et al*. Direct and indirect effects of immune and central nervous system-resident cells on human oligodendrocyte progenitor cell differentiation. *J Immunol*, 2015, **194**(2): 761-772
- [67] Larochelle C, Wasser B, Jamann H, *et al*. Pro-inflammatory T helper 17 directly harms oligodendrocytes in neuroinflammation. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2021, **118**(34): e2025813118
- [68] Wang C, Zhang C J, Martin B N, *et al*. IL-17 induced *NOTCH1* activation in oligodendrocyte progenitor cells enhances

- proliferation and inflammatory gene expression. *Nat Commun*, 2017, **8**: 15508
- [69] Ghorbani S, Jelinek E, Jain R, *et al*. Versican promotes T helper 17 cytotoxic inflammation and impedes oligodendrocyte precursor cell remyelination. *Nat Commun*, 2022, **13**(1): 2445
- [70] Bezukladova S, Genchi A, Panina-Bordignon P, *et al*. Promoting exogenous repair in multiple sclerosis: myelin regeneration. *Curr Opin Neurol*, 2022, **35**(3): 313-318
- [71] Neely S A, Williamson J M, Klingseisen A, *et al*. New oligodendrocytes exhibit more abundant and accurate myelin regeneration than those that survive demyelination. *Nat Neurosci*, 2022, **25**(4): 415-420
- [72] Franklin R J M, Frisén J, Lyons D A. Revisiting remyelination: towards a consensus on the regeneration of CNS myelin. *Semin Cell Dev Biol*, 2021, **116**: 3-9
- [73] Suzuki S, Saito H, Yamagata T, *et al*. Formation of three types of disulfated disaccharides from chondroitin sulfates by chondroitinase digestion. *J Biol Chem*, 1968, **243**(7): 1543-1550
- [74] Hu J, Jin L Q, Selzer M E. Inhibition of central axon regeneration: perspective from chondroitin sulfate proteoglycans in lamprey spinal cord injury. *Neural Regen Res*, 2022, **17**(9): 1955-1956
- [75] Stephenson E L, Zhang P, Ghorbani S, *et al*. Targeting the chondroitin sulfate proteoglycans: evaluating fluorinated glucosamines and xylosides in screens pertinent to multiple sclerosis. *ACS Cent Sci*, 2019, **5**(7): 1223-1234
- [76] Kuboyama K, Tanga, Suzuki R, *et al*. Protamine neutralizes chondroitin sulfate proteoglycan-mediated inhibition of oligodendrocyte differentiation. *PLoS One*, 2017, **12**(12): e0189164
- [77] Zhong J, Lan C, Zhang C, *et al*. Chondroitin sulfate proteoglycan represses neural stem/progenitor cells migration *via* PTP σ / α -actinin4 signaling pathway. *J Cell Biochem*, 2019, **120**(7): 11008-11021
- [78] Deshmukh V A, Tardif V, Lyssiotis C A, *et al*. A regenerative approach to the treatment of multiple sclerosis. *Nature*, 2013, **502**(7471): 327-332
- [79] Najm F J, Madhavan M, Zaremba A, *et al*. Drug-based modulation of endogenous stem cells promotes functional remyelination *in vivo*. *Nature*, 2015, **522**(7555): 216-220
- [80] Pu A, Mishra M K, Dong Y, *et al*. The glycosyltransferase EXTL2 promotes proteoglycan deposition and injurious neuroinflammation following demyelination. *J Neuroinflammation*, 2020, **17**(1): 220
- [81] Li H, Wong C, Li W, *et al*. Enhanced regeneration and functional recovery after spinal root avulsion by manipulation of the proteoglycan receptor PTP σ . *Sci Rep*, 2015, **5**: 14923
- [82] Yao M, Fang J, Tao W, *et al*. Modulation of proteoglycan receptor regulates RhoA/CRMP2 pathways and promotes axonal myelination. *Neurosci Lett*, 2021, **760**: 136079
- [83] Fisher D, Xing B, Dill J, *et al*. Leukocyte common antigen-related phosphatase is a functional receptor for chondroitin sulfate proteoglycan axon growth inhibitors. *J Neurosci*, 2011, **31**(40): 14051-14066
- [84] Sun X, Liu H, Tan Z, *et al*. Remodeling microenvironment for endogenous repair through precise modulation of chondroitin sulfate proteoglycans following spinal cord injury. *Small*, 2023, **19**(6): e2205012
- [85] Dergham P, Ellezam B, Essagian C, *et al*. Rho signaling pathway targeted to promote spinal cord repair. *J Neurosci*, 2002, **22**(15): 6570-6577
- [86] Veeravalli K K, Dasari V R, Tsung A J, *et al*. Human umbilical cord blood stem cells upregulate matrix metalloproteinase-2 in rats after spinal cord injury. *Neurobiol Dis*, 2009, **36**(1): 200-212
- [87] Lehmann H C, Köhne A, Bernal F, *et al*. Matrix metalloproteinase-2 is involved in myelination of dorsal root ganglia neurons. *Glia*, 2009, **57**(5): 479-489

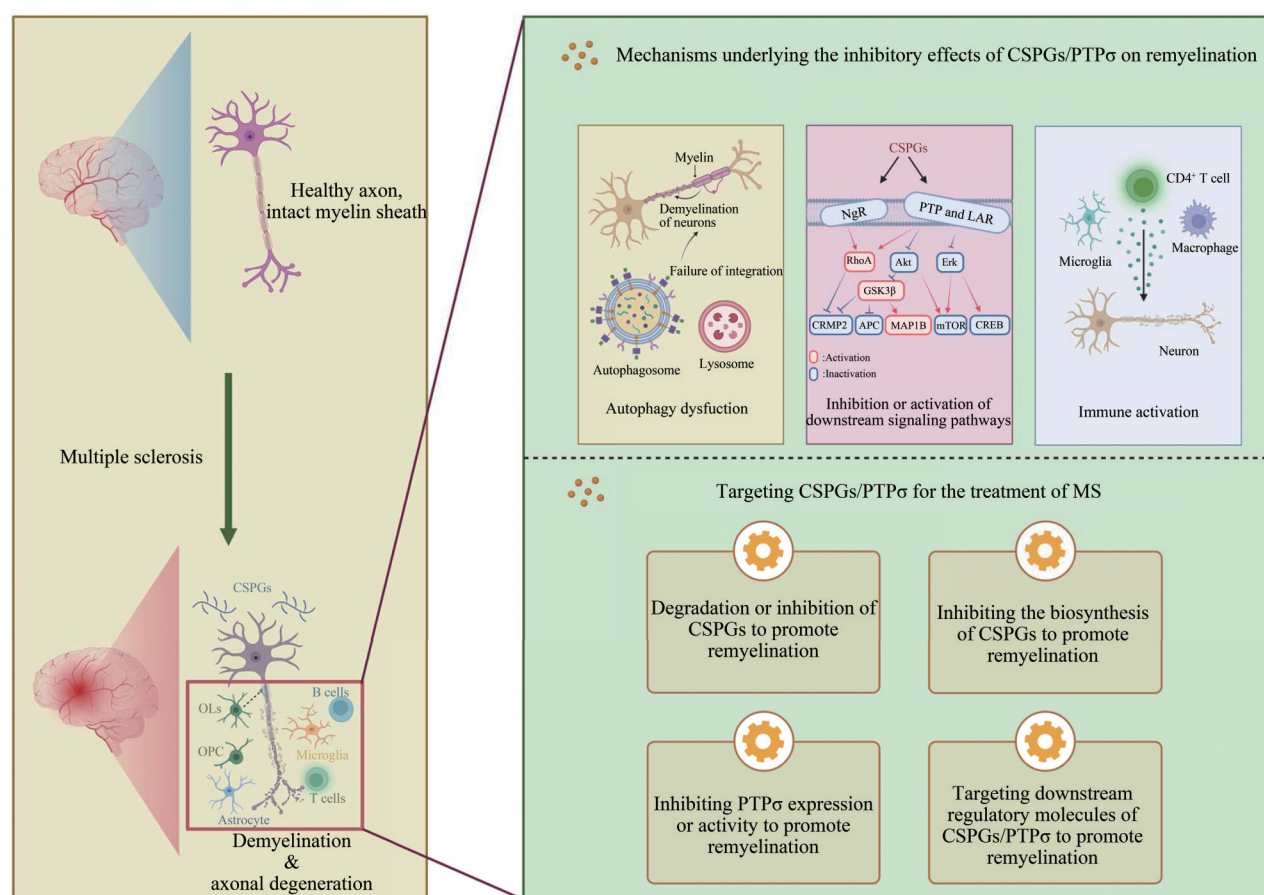
Targeting CSPGs/PTPσ: a Novel Approach for Multiple Sclerosis Treatment*

WANG Jing-Tong¹⁾, LUO Fu-Cheng^{1)**}, CHEN Wen-Li^{2)**}

⁽¹⁾State Key Laboratory of Primate Biomedical Research, Institute of Primate Translational Medicine, Kunming University of Science and Technology, Kunming 650500, China;

⁽²⁾Department of Neurology, Yunnan First People's Hospital, Kunming 650032, China)

Graphical abstract



Abstract Multiple sclerosis (MS) is a chronic autoimmune disease of the central nervous system (CNS) characterized by progressive demyelination and neuroinflammation, leading to axonal damage and neuronal degeneration. It is the most prevalent non-traumatic cause of neurological disability in young adults, affecting

* This work was supported by grants from Yunnan Provincial Department of Science and Technology-Kunming Medical University Applied Basic Research Joint Project (202101AY070001-237) and Basic Research Program of Yunnan Province (202301AT070412).

** Corresponding author.

LUO Fu-Cheng. Tel: 86-18288219451, E-mail: luofc@lpbr.cn

CHEN Wen-Li. Tel: 86-13888173126, E-mail: drchenwl@126.com

Received: July 2, 2024 Accepted: October 14, 2024

millions of people worldwide. MS manifests with a wide range of symptoms, including motor dysfunction, sensory deficits, and cognitive impairment, which can severely impact the quality of life. Despite extensive research, the exact pathogenesis of MS remains unclear, and currently available treatments primarily focus on reducing inflammation and relapse rates rather than reversing neurological damage. Thus, one of the major therapeutic challenges is to develop strategies that can not only suppress the aberrant immune response but also enhance endogenous myelin regeneration and neurorepair, ultimately halting or even reversing disease progression. Recent studies have highlighted the critical role of chondroitin sulfate proteoglycans (CSPGs), a family of inhibitory extracellular matrix (ECM) molecules, in regulating CNS repair processes. CSPGs accumulate at the sites of demyelinated lesions and form a dense, inhibitory matrix that impedes the migration and differentiation of oligodendrocyte precursor cells (OPCs), thereby preventing effective myelin regeneration. CSPGs exert their inhibitory effects through several cell surface receptors, including leukocyte common antigen-related receptor (LAR), Nogo receptors (NgR1 and NgR3), and protein tyrosine phosphatase σ (PTP σ). Among these, PTP σ is a predominant receptor that mediates the biological activities of CSPGs *via* its phosphatase domains, which regulate downstream signaling pathways involved in cell proliferation, differentiation, and cytoskeletal organization. The CSPGs/PTP σ axis has been identified as a major molecular pathway contributing to the inhibition of remyelination in MS. The upregulation of CSPGs and PTP σ in MS lesions has been associated with a failure of OPCs to remyelinate damaged axons effectively. Preclinical studies have shown that pharmacological inhibition or genetic ablation of PTP σ can alleviate the inhibitory effects of CSPGs on OPC migration and differentiation. For instance, systemic administration of the PTP σ inhibiting peptide intracellular sigma peptide (ISP) has been shown to enhance OPC differentiation, promote remyelination, and restore motor function in animal models of MS, highlighting the potential of targeting CSPGs/PTP σ as a therapeutic approach for MS. Furthermore, CSPGs and their receptors have been implicated in modulating other biological processes such as immune cell infiltration, synaptic plasticity, and axonal regeneration, which are relevant to the pathogenesis of MS and other neurodegenerative diseases. CSPGs are known to activate downstream signaling pathways, such as the Rho/ROCK, Akt, and ERK pathways, which regulate cytoskeletal dynamics and gene expression in OPCs, ultimately affecting their ability to mature into myelinating oligodendrocytes. Additionally, CSPGs can interact with the N-cadherin/ β -catenin pathway, influencing cell adhesion and signaling in OPCs, thereby modulating myelin repair capacity. Given the multifaceted roles of CSPGs/PTP σ in CNS pathology, targeting this pathway represents a promising therapeutic strategy. This article aims to provide a comprehensive overview of the biological properties of CSPGs and PTP σ , focusing on their roles in the inhibition of myelin regeneration. Specifically, it discusses how CSPGs/PTP σ signaling modulates various aspects of OPC biology, including autophagy regulation and immune modulation. Moreover, the review explores potential therapeutic strategies aimed at disrupting CSPGs/PTP σ interactions, such as the use of small-molecule inhibitors, neutralizing antibodies, or gene therapies. In summary, a deeper understanding of CSPGs/PTP σ -mediated signaling in OPCs and other cell types within MS lesions may reveal novel therapeutic targets for promoting remyelination and functional recovery. This review provides a detailed analysis of current findings and highlights the need for further research to translate these findings into effective treatments for MS patients.

Key words PTP σ , CSPGs, multiple sclerosis, remyelination, oligodendrocyte

DOI: 10.16476/j.pibb.2024.0293

CSTR: 32369.14.pibb.20240293