

TGF- β 信号通路在神经退行性疾病中的作用研究进展

芦怡¹ 张立涵¹ 潘煦^{1,2} 方圆媛^{1,3} 颜悦² 汪伟^{3*} 苗雪萌^{1,3,*} 黄智慧^{1,3,4*}

(¹温州医科大学第一临床医学院, 温州 325035; ²温州医科大学第二临床医学学院, 温州 325035;

³温州医科大学精神医学学院, 温州 325035; ⁴杭州师范大学医学院, 杭州 311121)

摘要 神经退行性疾病是由于各种原因导致的机体神经元或髓鞘进行性丢失, 最终出现功能障碍的一类预后极差且无法治愈的疾病。转化生长因子- β (TGF- β)信号通路可以调控多种细胞过程, 包括细胞的生长、分化、凋亡等, 在维持机体正常发育和动态平衡中具有重要作用。既往的研究表明, TGF- β 信号通路与神经退行性疾病的发生发展与治疗存在密切联系, 但其机制仍未完全明确。该文介绍了TGF- β 信号通路在多种神经退行性疾病中的最新研究进展, 以期对神经退行性疾病的预防、诊断和治疗提供新思路。

关键词 神经退行性疾病; 转化生长因子- β ; 信号通路; 作用机制

Research Progress on the Role of TGF- β Signaling Pathway in Neurodegenerative Diseases

LU Yi¹, ZHANG Lihan¹, PAN Xuyi², FANG Yuanyuan^{1,3}, YAN Yue², WANG Wei^{3*},

MIAO Xuemeng^{1,3,*}, HUANG Zhihui^{1,3,4*}

(¹The First Clinical Medical College, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

²The Second Clinical Medical College, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

³School of Mental Health, Wenzhou Medical University, Wenzhou 325035, China;

⁴School of Medicine, Hangzhou Normal University, Hangzhou 311121, China)

Abstract Neurodegenerative diseases are a type of diseases with poor prognosis and incurable in which the body's neurons or myelinations are progressively lost due to various reasons, and eventually dysfunction occurs. TGF- β (transforming growth factor- β) signaling pathway can regulate a variety of cellular processes, including cell growth, cell differentiation, cell apoptosis, etc., and plays an important role in maintaining normal development and homeostasis of the body. Previous studies have shown that the TGF- β signaling pathway is closely related to the occurrence, development and treatment of neurodegenerative diseases. This paper introduces the latest research progress of TGF- β signaling pathway in various neurodegenerative diseases, in order to provide new ideas for the prevention, diagnosis and treatment of neurodegenerative diseases.

Keywords neurodegenerative diseases; transforming growth factor- β ; signaling pathway; mechanism of action

神经退行性疾病是一类由神经元或髓鞘丢失和神经元进行性功能障碍导致的疾病^[1], 其临床表现主要为大脑认知功能损害、精神和运动障碍。中

枢神经系统神经退行性疾病的病变累及多个区域, 不同区域的神经元和髓鞘病变会导致不同的疾病。作为中枢神经系统中最常见的两种神经退行性疾

收稿日期: 2022-02-27 接受日期: 2022-04-18

国家级大学生创新创业训练计划(批准号: 202010343039)资助的课题

*通讯作者。Tel: 022-23909163, E-mail: wangwei@wmu.edu.cn; mxmxuemeng@163.com; hzhzju021@163.com

Received: February 27, 2022 Accepted: April 18, 2022

This work was supported by the National College Students' Innovation and Entrepreneurship Training Program (Grant No.202010343039)

*Corresponding authors. Tel: +86-22-23909163, E-mail: wangwei@wmu.edu.cn; mxmxuemeng@163.com; hzhzju021@163.com

病, 阿尔茨海默病 (Alzheimer's disease, AD) 的病变主要发生在大脑皮层, 帕金森病 (Parkinson's disease, PD) 的主要病变部位为黑质致密部中的多巴胺神经元。而亨廷顿舞蹈症 (Huntington's disease, HD) 与纹状体、大脑皮层和海马的结构和功能病变高度相关。此外, 在多发性硬化症 (multiple sclerosis, MS) 和肌萎缩性侧索硬化症 (amyotrophic lateral sclerosis, ALS) 这两种以运动障碍为主要临床表现的神经退行性疾病中, 大脑皮层脊髓白质的神经元脱髓鞘导致了 MS 的发生, 而大脑皮层上运动神经元和位于脑系统和脊髓的下运动神经元的功能紊乱是导致 ALS 发生的根本原因。当前还有研究证明, 星形胶质细胞与周细胞分泌转化生长因子- β (transforming growth factor- β , TGF- β) 作用于内皮细胞, 通过激活经典的 TGF- β /Smad 信号通路^[2]与非经典的 TGF- β /ERK 信号通路^[3], 增加紧密连接相关蛋白和 P-糖蛋白 (P-glycoprotein, P-gp) 的表达, 促进血管基底层形成^[2], 从而影响内皮细胞的存活和血-脊髓屏障 (blood-spinal cord barrier, BSCB)、血脑屏障 (blood brain barrier, BBB) 的功能和完整性。因神经退行性疾病致病因素的多样性与其不可逆的病理变化使此类疾病目前无法治愈且预后极差^[4], 因此寻找帮助此类疾病诊断、治疗、改善预后的方法是当下的研究热点。TGF- β 是一种在体内广泛分布的多功能细胞因子^[5], 在神经系统发育和功能等多个方面均发挥着核心作用, 包括调节胚胎时期神经系统的初始形成, 诱导神经元与胶质细胞的生长、增殖、迁移与分化, 同时还能促进胶质细胞的激活, 调节神经系统炎症反应^[5]。本综述将对 TGF- β 信号通路在神经退行性疾病发生机制中的研究进展进行总结, 以期对神经退行性疾病的发病机制与治疗方法提供新思路。

1 TGF- β 信号通路的组成和生物学功能

1.1 TGF- β 的组成与分类

TGF- β 是细胞因子超家族的一个重要因子, 在调控细胞增殖、分化、自噬、凋亡、伤口愈合以及免疫炎症^[6-7] 等方面均发挥着重要的作用。除 TGF- β 以外, 该超家族还包含了活化素、抑制素、缪勒氏管抑制质、生长和分化因子、骨形成蛋白 (bone morphogenetic proteins, BMPs) 等三十多个因子, 主要分为 TGF- β -活化素和 BMP 两个亚家族, 在不同的细胞中发挥着不同的作用。

TGF- β 是由两个结构相似的 12.5 kDa 分子量的亚单位构成的双体蛋白, 在不同种属中都具有重要的生物学功能。目前 TGF- β 已被发现有六个亚型, 包括 TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3、TGF- β 1 β 2、TGF- β 4 和 TGF- β 5, 其中前四种已被证实存在于哺乳动物体内存在。各亚型之间存在高度同源性, 功能相似, 但在不同组织细胞中表达量不同, 且对于不同细胞的作用强度不同。研究表明, 各组织中 TGF- β 1 占据主导地位, 并在免疫炎症、组织修复、胚胎发育等生理病理过程中发挥着重要作用^[8]。目前认为 TGF- β 2 和 TGF- β 3 在任何时期均存在于大脑中, 且在中枢神经系统中共同表达, 而 TGF- β 1 仅在中枢神经系统损伤, 小胶质细胞激活的状态下大量生成^[9]。

1.2 TGF- β 受体与 Smad 蛋白的分类及功能

TGF- β 受体广泛存在于多种细胞的表面, 共有五个亚家族的十三种, 即七种 I 型受体 (transforming growth factor β receptor I, T β R-I)、五种 II 型受体 (transforming growth factor β receptor II, T β R-II) 和一种 III 型受体 (transforming growth factor β receptor III, T β R-III), 它们与配体具有类似的生物活性, 均调控着细胞的生长、增殖、分化及凋亡^[10]。

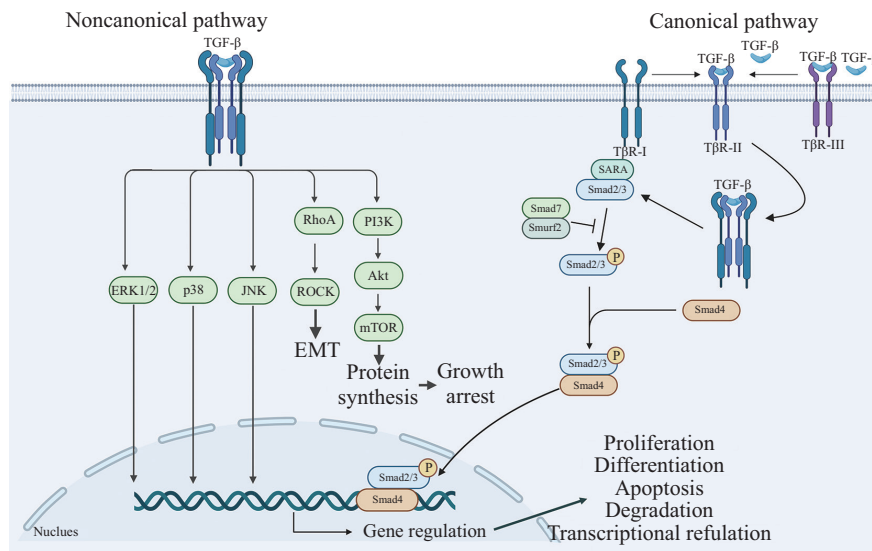
目前的研究发现, TGF- β 主要是通过通过与三种 T β R 聚合而成的异四聚体来发挥作用; TGF- β 首先与 T β R-II 结合形成二聚体, 二聚体在细胞膜外侧吸引并结合 T β R-I, 高 TGF- β 亲和性的 T β R-III 再结合上聚合体分子, 并进一步促进 T β R-I 和 T β R-II 的结合, 三种受体共同进行信号传递^[11]。

Smad 家族蛋白是 TGF- β 的下游信号蛋白, 主要在将 TGF- β 信号从细胞表面传递至细胞核的过程中发挥重要作用。Smad 家族蛋白共有三种亚型, 包括受体调节型 Smads (R-Smads)、共同通路型 Smad (Co-Smad) 和抑制型 Smads (I-Smads)。R-Smads 包括由 TGF- β 激活的 Smad2、Smad3 和由 BMP 等激活的 Smad1、Smad5、Smad8 和 Smad9。Co-Smad 包括在 TGF- β 家族各类信号转导过程中发挥重要作用的 Smad4。I-Smads 包括抑制 TGF- β 家族的信号转导 Smad6 和 Smad7^[12]。

1.3 TGF- β 信号通路的作用机制

TGF- β 信号通路由经典的 TGF- β /Smad 信号通路和非 Smad 信号通路组成。

1.3.1 经典的 TGF- β /Smad 信号通路 正常情况下, TGF- β 主要以失活状态存在于细胞外基质中。在

图1 TGF- β 信号通路作用机制示意图Fig.1 Schematic representation of the mechanism of action of the TGF- β signaling pathway

经典的TGF- β /Smad信号传递过程中, TGF- β 与三种T β R聚合形成T β R-I-TGF- β -T β R-II-T β R-III异四聚体, 同时使T β R-I磷酸化, 磷酸化的T β R-I与R-Smads中的Smad2及Smad3暂时结合并使其C-端丝氨酸残基磷酸化, 接着受体脱落, 磷酸化的R-Smads招募Co-Smad并与其形成复合物, 该复合物转移至细胞核内, 抑制或激活TGF- β 靶基因的转录^[13]。此外, I-Smads通过Smad特异性E3连接酶作用于TGF- β 受体或Smad2/3的复合物使其降解, 从而阻断复合体入核而抑制TGF- β 信号转导^[11]。

1.3.2 非Smad信号通路 除了Smad介导的典型TGF- β 信号通路外, TGF- β 受体还可以通过激活其他中间体实现信号的转导, 如细胞外信号调节激酶(extracellular signal regulated kinase, ERK)、磷脂酰肌醇激酶(phosphatidylinositol 3-kinase, PI3K)、丝裂原活化蛋白激酶(mitogen activated protein kinase, MAPK)、氨基末端激酶(c-jun N-terminal kinase, JNK)、p38蛋白及RAS同源家族成员A(Ras homolog family member A)^[14], 分别激活PI3K/蛋白激酶(Akt)/哺乳动物雷帕霉素靶蛋白(mammalian target of rapamycin, mTOR)信号通路、ERK信号通路、p38MAPK信号通路、JNK信号通路及RhoA信号通路等。这些非Smad信号通路可以独立发出信号, 也可以在多个级别上与TGF- β /Smad信号通路相互影响, 实现对细胞增殖、分化、凋亡等多项功能的调控^[15](图1)。

2 TGF- β 信号通路在神经退行性疾病发生中的作用机制

2.1 TGF- β 信号通路在AD发生中的作用机制

AD是痴呆症的一种, 主要特征是随着年龄的增长, 在脑组织中会出现老年斑、神经元纤维缠结等AD特定的神经病理学特征, 病人常表现出进行性认知障碍和社会功能衰退等症状^[16]。越来越多的证据表明, AD的发病机制并不局限于神经元病理性斑块形成, 还与大脑中的炎症机制密切相关^[17-18]。有研究发现, 由TGF- β 引起的BBB的破坏会出现A β 清除障碍的现象。此外, 由于BBB的破坏, 病原体进入中枢也会加速A β 的沉积以限制感染的发生发展^[19]。经由损伤的BBB大量进入中枢的凝血酶还会介导神经毒性和记忆障碍, 这些因素最终可能导致AD的发生^[20]。A β 斑块与小胶质细胞和星形胶质细胞上的模式识别受体结合, 并触发先天性免疫反应, 促使神经胶质细胞释放大量炎症介质, 促进疾病的进展并加重病人的症状^[21], 并且, 有研究表明神经元、星形胶质细胞和小胶质细胞之间的相互作用对神经炎症反应的发生发展有着调节作用^[22], 神经元-小胶质细胞相互作用是由几种分子和细胞途径共同调节的, 这些途径的失调通常具有神经生物学的后果, 包括异常的神经元反应和小胶质细胞活化。近年的研究已证明, TGF- β 参与调节AD发病中的多个过程, 包括反应性星形细胞增生所致的脑损伤反应、小胶质激活所致的脑炎症反应、细胞外基质的产生、淀粉样蛋

白的积累和区域分布、调节已知或潜在的AD风险因素[如减少急性期反应蛋白(acute phase protein, APP)、前列腺素环氧酶-2(cyclo-oxygenase-2, COX-2)]的表达,以及抑制细胞死亡等^[23]。

在正常的衰老过程中, TGF- β 1表达会随年龄增长受到抑制^[23]。而在AD模型小鼠大脑中TGF- β /Smad信号转导功能也会出现失调。在此过程中, 神经元TGF- β II型受体的表达减少^[24], TGF- β 1血浆水平降低^[25], 导致结合形成的TGF-T β R-II二聚体数量减少, TGF- β /Smad信号通路启动受到阻碍, 抗炎、抗凋亡作用减弱。同时, p-Smad2会异常地被共定位于含有淀粉样斑块(A β)和神经原纤维缠结的海马体神经元的细胞质中, 使Smad2/3复合物无法与Smad4结合并移动到细胞核, 导致TGF- β /Smad信号通路的转导异常。此外, 共定位的A β 可以通过诱导Smad7的表达来抑制TGF- β 1信号转导^[26]。抑制型Smad7通过特异性识别TGF- β 受体或Smad2/3的复合物, 激活Smad特异性E3连接酶使其降解, 从而抑制TGF- β 的信号转导。受抑制的TGF- β /Smad通路将作用于小胶质细胞, 使其激活并发挥细胞毒性作用, 介导神经变性^[23]。非Smad通路也参与了AD的发生发展与预后等一系列病理生理过程。多项研究指出, TGF- β 1可以通过PI3K/Akt/Wnt/ β -连锁蛋白(β -catenin)信号通路, 参与到相关的调控中, 参与皮质和海马神经上皮的发育, 调节成年海马神经发生与神经干细胞的自我更新^[27]。HU等^[28]发现, TGF- β 1作用能够激活该通路, 增加 β -catenin的核转位。根据实验结果, 外源性给予TGF- β 1处理能够解除AD小鼠的海马体中通路的表达抑制, 显著增强Akt和糖原合成酶激酶-3(glycogen synthase kinase 3 beta, GSK-3 β)的磷酸化, 提高 β -Catenin的表达量, 这提示TGF- β 1所介导的PI3K/Akt/Wnt/ β -Catenin信号通路很可能参与了记忆功能相关的突触重塑^[28]。此外, TIWARI等^[29]发现: TGF- β 1能够增强该通路下游Wnt抑制因子-1(Wif-1)、Dickkopf相关蛋白-1(Dickkopf-related protein-1, Dkk-1)和GSK-3 β 的相互作用, 调节神经发生, 从而改善AD记忆衰退的症状。此外, 研究还证实, 给予外源性的TGF- β 1能够帮助上调其T β R-I、T β R-II在大脑中的基因表达^[25,30], 但不影响TGF- β 1本身的mRNA水平, 从而拮抗其他因素导致的T β R-I基因沉默, 下调APP、TNF- α 等的水平, 保护神经元免受炎症因子损伤而凋亡, CARACI等^[31]发现使用氟西汀可以促进大

鼠星形胶质细胞合成TGF- β 1的前体, 而这正是AD中星形胶质细胞发挥神经保护作用的机制, 进一步证实了TGF- β 在调节AD相关过程中的重要作用。

2.2 TGF- β 信号通路在PD发生中的作用机制

PD是多因素参与的神经退行性疾病, 主要涉及自主运动控制的进行性损害, 其发病率随年龄增长而稳步上升。PD的主要病理变化是黑质致密部的多巴胺能神经元逐渐退化, 多巴胺无法被传输到基底神经节核和纹状体, 导致纹状体多巴胺释放的减少, 以及错误折叠的 α -突触核蛋白(α -syn)在胞质内的聚集, 形成路易小体并导致多巴胺能神经元变性^[32]。此外, 有研究将PD的发生与微血管损伤造成的BBB破坏相联系, 研究发现PD病程发展与血管损伤导致的BBB分解所表现的脑微出血发生率呈正相关^[20]。脑微血管的损伤改变了BBB的通透性, 使外周血中的 α -syn能够穿透BBB, 进入脑中, 加快病程发展^[20]。

现有的研究发现, TGF- β 能够参与到PD相关的一系列调控过程中。TGF特异性地与T β R-I结合, 两者结合后, 激活的T β R-I将进一步招募Smad2与Smad3形成复合体, 并将Smad2与Smad3磷酸化激活。磷酸化后, Smad2/3与T β R-I解离, 结合Smad4形成复合体, 并将信号传递到细胞核, 作为一个转录因子发挥作用, 激活或抑制与PD相关的基因转录^[33]。在Smad3缺陷的PD模型中^[34], 小鼠神经细胞胞质内出现 α -syn的聚集, 并表现出海马功能障碍。同时, 在该模型小鼠中, 出现了氧化应激增强的情况, 对多巴胺能神经元的营养和星形细胞支持作用减弱。单胺氧化酶和儿茶酚-O-甲基转移酶介导的纹状体退化也进一步加剧了多巴胺能神经元的节后神经变性。这进一步证实了TGF- β 对于PD发展发生存在着调控作用。

除了典型的细胞内Smad2/3信号外, TGF- β 还可以通过非Smad途径, 如MAPK、mTOR或PI3K/Akt途径传递信号, 并与Smad2/3信号通路产生相互作用: 通过MAPK信号通路, Erk、p38MAPK能够通过激活跨膜金属蛋白酶特异性地水解T β R-I, 减弱TGF- β 与T β R-I的结合^[35]; 通过PI3K/Akt信号通路, 使RabGAP磷酸化, 促进T β R-I和T β R-II的细胞表面转运, 并增强细胞对TGF- β 的反应性^[36]。此外, 活化的小胶质细胞能够发挥神经毒性, 加剧黑质多巴胺能神经元的丧失。TGF- β 还能通过调控小胶质细胞的神经毒性作用从而调节PD的发生。TGF- β 2介导的

T β R-II/Smad2信号通路能够调节CX3C趋化因子受体-1(C-X3-C motif chemokine receptor 1, CX3CR1)的表达,从而维持小胶质细胞的静止状态,减轻炎症发生,起到对PD的调控作用^[37]。TGF- β 2作用于T β R-II后,能够提高小胶质细胞中的CX3CR1和跨膜蛋白-119(transmembrane-119, *Tmem119*)的mRNA表达,减少IL-1 β 等促炎症介质的表达,减弱小胶质细胞的神经毒性,起到对多巴胺神经元的神经保护作用。

在其他的研究中指出,PD疾病过程中的海马功能障碍可能与TGF- β 调控下的 γ -氨基丁酸(GABA)神经传导有关^[33]。在正常海马组织中,GABA参与了其中的多种调控,作用于新生神经元的增殖、分化、成熟等过程。例如,通过激活环磷腺苷效应元件结合蛋白(cAMP-response element binding protein, CREB),GABA能够参与突触可塑性的调节,而TGF- β 2则通过CREB的磷酸化作用对此过程起关键性调控。有研究者指出,TGF- β /Smad通路很可能是通过调节GABAARs数量从而对海马功能进行调控的。TGF- β 1可以促进小脑颗粒神经元中 α 6 GABAAR亚单位的表达,Smad3信号可以调节DG中GABAAR亚单位的表达^[38]。这一观点也被研究者用于解释在Smad3缺陷的PD病理模型中,高频突触刺激无法触发病理小鼠海马内的长时程增强作用(long-term potentiation, LTP)。

2.3 TGF- β 信号通路在HD发生中的作用机制

HD是一种遗传性神经退行性疾病,多在中年发病,在临床上常表现为舞蹈病、认知障碍和精神疾病^[39]。目前尚无治愈HD或延迟其发生或进展的有效方法,其病情会持续发展10年到20年,直至死亡^[40]。HD是因四号染色体上的亨廷顿基因发生CAG重复突变所致的罕见常染色体显性遗传疾病,其起病的年龄与异常重复拷贝的次数呈负相关,拷贝数越多,起病年龄越小,临床症状越严重^[41]。亨廷顿基因在全身各个器官多种细胞中广泛表达,其功能尚未知。HD患者体内异常的亨廷顿蛋白在星形胶质细胞和少突胶质细胞中积累会影响其发育和正常功能^[42-43]。同时,亨廷顿蛋白的神经毒性作用使脑组织中神经元的细胞核、细胞质以及线粒体蛋白发生变性,最终导致神经元退化^[44],尤以纹状体和大脑皮层部位的病变最为突出^[45],并且,研究发现BBB的损伤有助于异常亨廷顿蛋白的扩散使其积聚在HD的脑内皮细胞、血管周围巨噬细胞、血管平滑肌细胞和血管基底层^[46],从而

加剧HD的发展。当前有研究发现,TGF- β 1在HD发病和进展方面有潜在的价值^[47],TGF- β 信号转导很有可能通过细胞凋亡、炎症反应及致癌作用等参与了HD的调控^[48]。

CHANG等^[47]通过对健康人、HD基因携带者以及HD患者的血浆进行检测,对比研究后发现,HD患者与HD基因携带者血浆中TGF- β 1水平明显高于健康人,同时,HD患者又高于HD基因携带者。进一步的研究发现,基质金属蛋白酶9(matrix metalloproteinase-9, MMP-9)也在HD患者中有更高的表达,其是TGF- β 1诱导组织异常修复的介质,最终会导致神经元的变性以及脑组织的病理性重塑^[47]。有研究证实,TGF- β 1可以通过TGF- β /Smad3增加HD病人脑内皮细胞P-gp的表达量,导致脑内废物堆积,诱导HD的发生^[49]。同时有实验证明,使用Galunisertib(TGF- β 受体小分子抑制剂)可以降低P-gp转运蛋白:多药物耐药蛋白1和多药物耐药蛋白2的表达^[50]。有趣的是,有研究发现血浆中的TGF- β 1在HD疾病早期明显降低,但在疾病加重后恢复至正常水平,这是因为外周血浆中TGF- β 1的生成受巨噬细胞的影响,二者呈正相关。同时他们也发现,去世HD患者的纹状体内TGF- β 1生成细胞的数量与患者的病理等级呈正相关,这是因为HD患者脑组织中功能发生异常的星形胶质细胞在病理状态下大量合成TGF- β 1^[51]。但近期还有研究表明,血浆中TGF- β 1的水平与HD的进展以及发生无关^[52],可见血浆中TGF- β 的水平对于评估HD进展的作用仍需更多的研究来证明。此外,有研究发现在小鼠纹状体HD模型细胞与人类神经组细胞中,TGF- β /Smad2/3信号通路的表达发生了显著的改变^[53],前人的研究证实TGF- β 信号通路在诱导的多能干细胞HD模型中上调,在使用非致病长度的CAG重复序列替换扩增的CAG重复序列后可恢复到正常水平^[54]。AKBERGENOVA等^[55]在对Drosophila HD模型的研究中发现,抑制JNK/MAPK信号通路的表达并不能改善突触的过度生长,非经典的TGF- β 信号通路并不是这一HD模型的主要病理机制。由此可见,在HD中,TGF- β 1含量的临床阶段依赖性变化和病理等级依赖性变化的病理意义十分复杂,但不可否认的是,TGF- β 信号通路与HD的发生发展有着密切联系,因此需要更多的研究来明确两者之前的关系。

2.4 TGF- β 信号通路在MS发生中的作用机制

MS是以中枢神经系统白质炎性脱髓鞘病变为

主要特点的自身免疫病。主要临床特点为中枢神经系统白质散在分布的多病灶与病程中呈现的缓解复发, 症状和体征的空间多发性和病程的时间多发性, 患者常表现为肢体无力、感觉异常、视力下降等症状。病因和发病机制至今尚未完全明确, 近几年的研究提出了自身免疫、病毒感染、遗传倾向、环境因素等多种学说^[56]。其中自身免疫学说得到多数学者的认可, 临床上应用免疫抑制药或免疫调节药物对MS治疗有明显的缓解作用, 提示MS也可能是一种与自身免疫有关的疾病^[57]。近来研究发现, TGF- β 是MS病程发展中关键的细胞因子之一, 多种免疫细胞如巨噬细胞、T淋巴细胞等均可分泌TGF- β , 参与调节MS发病的多个过程, 并达到一定的阻止炎症恶化的效果^[58]。但是, TGF- β 导致的BBB破坏会导致血源性纤维蛋白原在中枢神经系统中积累, T细胞、B细胞和单核细胞等炎症细胞侵袭中枢神经系统, 增强中枢神经系统中出现的炎症级联反应, 这将导致神经元轴突的进一步损伤和脱髓鞘, 加剧MS的病情^[59]。此外, 已知纤维蛋白耗竭可延迟MS转基因小鼠模型中神经炎症和脱髓鞘的发作^[60], 而BBB的破坏导致大量纤维蛋白原进入中枢, 并被水解为纤维蛋白, 由此激活小胶质细胞, 加剧中枢神经系统的炎症, 加速病变的发生, 并且, 纤维蛋白会导致星型胶质细胞尾足肿胀并与毛细血管分离, 而使血管周围空间变大, 基底膜破裂, 加剧了BBB的破坏, 使病变进一步加重^[61]。

在MS发病进程中, 髓磷脂碱性蛋白等抗原异常激活了包括CD4⁺髓鞘反应性T细胞在内的外周血中T、B淋巴细胞, 导致中枢神经系统免疫反应的活化。研究证明, TGF- β 可以抑制幼稚效应T淋巴细胞的增殖、分化, 从而抑制其致脑炎作用^[62]。然而, 对于已经成熟的效应T细胞来说, TGF- β 会促进经历过再刺激的Th1细胞的增殖与活化, 尽管如此, 其致脑炎作用对比没有TGF- β 的情况大大降低。进一步研究发现, 再次受到TGF- β 刺激的Th1细胞会大量增殖, 同时大量分泌IL-10^[63], 干扰巨噬细胞进行抗原呈递, 同时通过抑制IFN- γ 来抑制Th1产生其他细胞因子^[64], 以此发挥抗炎效果, 从而保护神经髓鞘不被过度破坏。在经典Smad通路中, TGF- β 1结合T β R-II, 激活TGF- β /Smad信号通路, 活化下游Smad2和Smad3转录因子来开启经典途径, Smad2/3/4复合物形成并易位至细胞核内, 作为转录因子促进IL-10基因的转录, 使

IL-10表达量增多^[65]。使用TGF- β 激动剂上调TGF- β 信号通路可以有效减轻EAE小鼠的神经系统的炎症浸润情况^[66]。此外, 有研究显示, 在体液免疫中调节性B淋巴细胞受到抗原刺激后可通过促进TGF- β 表达直接抑制机体的炎症反应^[67], 或通过TGF- β /Smad信号通路发挥抗炎作用。

在非Smad通路中, TGF- β 也发挥着显著作用。有研究表明, 高浓度TGF- β 1通过激活间变性淋巴瘤激酶-5(anaplastic lymphoma kinase-5, ALK5)受体, 指导磷酸化细胞外信号调节激酶(phosphorylated-extracellular regulated protein kinase, p-ERK)数目下调, 同时与IL-6共同作用使RAR相关孤儿受体 γ t(RAR-related orphanreceptor- γ t, ROR- γ t)磷酸化, 使Th17朝着非致病细胞的方向分化, 从而调节Treg细胞与Th17的比例来调控炎症浸润情况^[68]。另外TGF- β 1还可以激活其他非经典信号通路, 包括MAPK/ERK和PI3K/Akt/mTOR通路来促进少突胶质前体细胞分化为成熟的少突胶质细胞, 促进髓鞘的修复、再生, 减缓脱髓鞘的进程^[69]。由此可见, 经典的与非经典的TGF- β 通路均参与了多发性硬化病程的调控。在炎症条件下, TGF- β 的表达增加可以直接或间接控制与减轻炎症的程度, 同时减缓脱髓鞘的发生。因此, 许多学者希望通过诱导TGF- β 来抑制致脑炎作用与脱髓鞘的进程, 从而减轻MS的致病作用^[70]。目前尚无很好的药物可以用于控制MS病程, 深入探究TGF- β 对于自身免疫的抑制作用, 可为MS药物研发提供新的思路。

2.5 TGF- β 信号通路在ALS发生中的作用机制

ALS是一种不可治愈, 预后不佳, 中位生存期小于五年的运动系统障碍疾病, 属于运动神经元疾病(motor neuron disease, MND)。ALS的病因尚不明确, 上运动神经元与下运动神经元的变性是其主要特征^[71]。上下神经元的变性导致由这些神经元支配的肌肉萎缩, 在临床上表现为进行性肌肉无力与萎缩, 累及呼吸肌后, 最终导致患者呼吸衰竭以致死亡。ALS的发病机制尚不明确, 当前的研究认为RNA的异常加工与转运^[72]、超氧化物脱酶1(recombinant superoxide dismutase 1, SOD1)的突变^[73]、线粒体功能障碍、谷氨酸兴奋性中毒、氧化应激和神经炎症等^[74]与ALS的发生高度相关。还有研究发现, BCSB和BBB破坏也与ALS的发生密不可分, 会导致潜在的血液进入中枢, 其中血红蛋白可通过活性氧、脂

质过氧化等神经毒性物质,对运动神经元直接产生损伤^[75]; SOD1对内皮的直接毒性和紧密连接完整性破坏会导致早期血-脊髓屏障分解,从而使运动神经元坏死^[76]。有另外研究表明,浸润退化神经元区域的免疫细胞类型也具有高度相关性。对人类ALS患者的尸检显示,尤其在神经肌肉接头处,脱颗粒肥大细胞和嗜中性粒细胞沿着运动通路和退化的肌纤维内浸润^[77]。此外,侵入的T细胞也能够浸润ALS小鼠模型和人类患者的脊柱组织,给脊柱的神经元造成破坏^[78]。近年来的研究发现, TGF- β 是促成ALS发生的重要因子, TGF- β 信号通路相关因子的异常表达不仅可导致BBB的破坏,引起ALS的发生发展,还可以直接作用于胶质细胞与神经元从而促进ALS的发生发展。

针对动物和人类的研究表明, TGF- β 家族及信号通路的不良调节是ALS的一个常见特征^[79],有研究发现ALS病人的血清、血浆和脑脊液中TGF- β 1表达量增加^[80-81],并且前人的研究发现, TGF- β 系统与ALS进展相关联,在疾病早期,上调的TGF- β 1会导致干细胞活性降低,阻止神经元的发生^[82],这是因为中枢神经系统中过多的TGF- β 会抑制神经干细胞的增殖并促使其退出细胞周期,使其处于静止状态^[83],同时在ALS晚期,中枢神经系统中过多的TGF- β 1会干扰小胶质细胞和T细胞的神经保护作用阻止神经元的发生并增加血浆中的促炎细胞因子,导致神经毒性免疫反应^[82],由此可见, TGF- β 可作为ALS疾病进展的生物标志物。此外, SI等^[84]发现在SOD1基因突变的ALS模型小鼠的肌肉组织中, TGF- β 2和TGF- β 3的mRNA表达量显著增加,随着疾病的进展, TGF- β 1蛋白表达量逐渐增加,其转录形成的蛋白分子形成TGF- β 配体,接触细胞表面受体激活Smad1、Smad5、Smad8蛋白,使其磷酸化且大量表达,同时这一现象在ALS病人的肌肉样本中也得到了验证。有趣的是,他们还发现TGF- β 1、TGF- β 2、TGF- β 3的mRNA水平与ALS病人肌肉组织的病变程度呈负相关,同时这些配体表达量的改变被证实发生在ALS小鼠模型临床表现出之前^[84],这意味着TGF- β 不仅是ALS疾病的进展标志,也可能在疾病的诊断上发挥功效。星形胶质细胞过度分泌的TGF- β 1与ALS的发病也存在密切的联系^[85-86],星形胶质细胞在疾病或损伤条件下形态功能发生改变,成为反应性星形胶质细胞并且分泌TGF- β 1,大量的TGF- β 1诱导P62和

pNF-H的聚合,抑制细胞自噬导致运动神经元的退化,运动神经元出现典型ALS样退行性表型,并导致其支配的骨骼肌萎缩^[85]。同时,星形胶质细胞分泌的TGF- β 1还会干扰小胶质细胞、巨噬细胞和T细胞的神经保护功能,抑制小胶质细胞与巨噬细胞神经营养因子的产生,并通过巨噬细胞间接激活T细胞使其分泌大量炎症因子,加重神经元的损伤^[86]。上调的TGF- β 会通过直接诱导成纤维细胞的促纤维化表型增强肌肉纤维化^[87],进一步加重病情。还有研究发现一些家族性ALS病人的血液中囊泡关联膜蛋白发生突变,减少了TGF- β 下游信号中关键的Smad2/3的表达,而ALS的预后因子锌指蛋白512B也被发现会影响TGF- β 信号通路的表达^[88]。此外, ENDO等^[86]发现给SOD1转基因ALS小鼠注射TGF- β 抑制剂可以通过改善神经炎症减慢病情的发展,延长生存时间。

在非Smad信号通路中,前人的研究发现JNK与TGF- β 协同作用,共同促进ALS果蝇模型突触的过度生长,因此,促进TGF- β 激活的酶——转化生长 β 因子激酶-1(TGF- β activated kinase-1, TAK1)表达不足会抑制TGF- β 激活,减少免疫反应期间JNK信号通路的激活,从而改善突触的过度生长^[89]。这些研究表明, TGF- β 信号通路不仅通过影响上下神经元、炎症细胞与突触生长参与ALS疾病的发生,还可通过直接作用于肌肉细胞使肌肉组织纤维化而影响ALS疾病的严重程度,由此可见, TGF- β 具有潜在的诊断ALS的价值,调节TGF- β 信号通路很有可能是治疗ALS的一个思路。

3 对于TGF- β 信号通路在神经退行性疾病研究与临床实践中的展望

TGF- β 作为生物体内广泛存在的多功能细胞因子,其本身及其相关信号通路在神经系统的发生发育、功能和疾病发生等多个病理生理过程发挥了重要的作用,综合前人的研究,我们发现, TGF- β 信号通路参与了AD、MS、PD、ALS及HD等神经退行性疾病的发生发展,患者体内TGF- β 1的水平有潜在的评估神经退行性疾病的严重程度的作用。TGF- β 信号的表达量在不同的神经退行性疾病中有不同的变化(表1),同时, TGF- β 信号通路在不同疾病的发病、诊断、治疗等方面有不同的潜在作用。以AD为例,在正常老化过程中, TGF- β /Smad信号通路将逐渐受到抑制, TGF- β 1表达量下降,这一趋势与AD

表1 不同神经退行性疾病中的病变脑区与TGF- β 1表达量情况Table 1 Brain lesions and TGF- β 1 expression in different neurodegenerative diseases

疾病 Diseases	大脑中的病变区域 Lesion areas in the brain	TGF- β 1在疾病过程中的表达 Expression of TGF- β 1 in the disease process
AD	Cerebral cortex	Full course of disease ↓
PD	Compact part of substantia nigra	Full course of disease ↑
HD	Striatum, cerebral cortex and hippocampus	Early-stage ↓, mid-stage ↑, late-stage ↑
MS	Cerebral cortex, spinal white matter	Full course of disease ↓
ALS	Cerebral upper cortical motor neurons, the cerebral and spinal cord, lower motor neurons	Full course of disease ↑

↓表示减少; ↑表示增多。

↓: decreased expression; ↑: increased expression.

病理状态下TGF- β 1表达变化情况相类似。该通路受抑制后, 将促进小胶质细胞的细胞毒性激活并介导神经变性, 塑造初步的病理环境。这可能表示衰老过程中的TGF- β 表达变化是AD的早期信号。然而目前还有一些问题尚未解决: (1) 作为鉴别这五种神经退行性疾病病理过程和生理过程中的指标, 外周TGF- β 水平的变化是否具有代表性; (2) 鉴于改变TGF- β 的表达可以影响神经退行性疾病的发生发展, 是否可以将TGF- β 用于神经退行性疾病的临床治疗。因此, 应该深入研究对比各神经退行性疾病患者中枢与外周TGF- β 表达量的变化, 明确两者之间的关系, 以求未来可将TGF- β 血清变化量的检测用于神经退行性疾病的预测与诊断, 并且, 基于前人的研究结果, 也可将TGF- β 相关制剂用于神经退行性疾病的进一步研究, 探索TGF- β 制剂用于神经退行性疾病治疗的可行性, 以期开发出更有效的药物用于疾病的治疗。此外, 目前关于TGF- β 信号通路调节神经退行性疾病的研究多集中在炎症机制, 对于其他机制的研究仍有待深入, 因此进一步研究和探讨TGF- β 信号通路在神经退行性疾病中的调控机制, 有助于为预防、诊断和治疗此类疾病提供新思路。

参考文献 (References)

- [1] KOVACS G G. Concepts and classification of neurodegenerative diseases [J]. *Handb Clin Neurol*, 2017, 145: 301-7.
- [2] DOHGU S, TAKATA F, YAMAUCHI A, et al. Brain pericytes contribute to the induction and up-regulation of blood-brain barrier functions through transforming growth factor-beta production [J]. *Brain Res*, 2005, 1038(2): 208-15.
- [3] SEO J H, MAKI T, MAEDA M, et al. Oligodendrocyte precursor cells support blood-brain barrier integrity via TGF- β signaling [J]. *PLoS One*, 2014, 9(7): e103174.
- [4] MAGALINGAM K B, RADHAKRISHNAN A, PING N S, et al. Current concepts of neurodegenerative mechanisms in Alzheimer's disease [J]. *Biomed Res Int*, 2018, 2018: 3740461.
- [5] MEYERS E A, KESSLER J A. TGF- β family signaling in neural and neuronal differentiation, development, and function [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2017, 9(8): a022244.
- [6] KELLY A, HOUSTON S A, SHERWOOD E, et al. Regulation of innate and adaptive immunity by TGF β [J]. *Adv Immunol*, 2017, 134: 137-233.
- [7] ALI A, WANG Z, FU J, et al. Differential regulation of the REG γ -proteasome pathway by p53/TGF- β signalling and mutant p53 in cancer cells [J]. *Nat Commun*, 2013, 4: 2667.
- [8] TRAVIS M A, SHEPPARD D. TGF- β activation and function in immunity [J]. *Annu Rev Immunol*, 2014, 32: 51-82.
- [9] MITCHELL K, SHAH J P, TSYTSIKOVA L V, et al. LPS antagonism of TGF- β signaling results in prolonged survival and activation of rat primary microglia [J]. *J Neurochem*, 2014, 129(1): 155-68.
- [10] MORIKAWA M, DERYNCK R, MIYAZONO K. TGF- β and the TGF- β family: context-dependent roles in cell and tissue physiology [J]. *Cold Spring Harb Perspect Biol*, 2016, 8(5): a021873.
- [11] VANDER ARK A, CAO J, LI X. TGF- β receptors: in and beyond TGF- β signaling [J]. *Cell Signal*, 2018, 52: 112-20.
- [12] ISMAEEL A, KIM J S, KIRK J S, et al. Role of transforming growth factor- β in skeletal muscle fibrosis: a review [J]. *Int J Mol Sci*, 2019, 20(10): 2446.
- [13] CHEN J L, COLGAN T D, WALTON K L, et al. The TGF- β signalling network in muscle development, adaptation and disease [J]. *Adv Exp Med Biol*, 2016, 900: 97-131.
- [14] FINNISON K W, ALMADANI Y, PHILIP A. Non-canonical (non-SMAD2/3) TGF- β signaling in fibrosis: mechanisms and targets [J]. *Semin Cell Dev Biol*, 2020, 101: 115-22.
- [15] COLAK S, TEN DIJKE P. Targeting TGF- β signaling in cancer [J]. *Trends Cancer*, 2017, 3(1): 56-71.
- [16] SORIA LOPEZ J A, GONZÁLEZ H M, LÉGER G C. Alzheimer's disease [J]. *Handb Clin Neurol*, 2019, 167: 231-55.
- [17] BULGART H R, NECZYPOR E W, WOLD L E, et al. Microbial involvement in Alzheimer's disease development and progression [J]. *Mol Neurodegener*, 2020, 15(1): 42.
- [18] FLORES J, NOËL A, FOVEAU B, et al. Caspase-1 inhibition alleviates cognitive impairment and neuropathology in an Alzheimer's disease mouse model [J]. *Nat Commun*, 2018, 9(1): 3916.
- [19] KUMAR D K, CHOI S H, WASHICOSKY K J, et al. Amyloid- β peptide protects against microbial infection in mouse and worm

- models of Alzheimer's disease [J]. *Sci Transl Med*, 2016, 8(340): 340ra72.
- [20] SWEENEY M D, SAGARE A P, ZLOKOVIC B V. Blood-brain barrier breakdown in Alzheimer disease and other neurodegenerative disorders [J]. *Nat Rev Neurol*, 2018, 14(3): 133-50.
- [21] GARRE-OLMO J. Epidemiology of Alzheimer's disease and other dementias [J]. *Rev Neurol*, 2018, 66(11): 377-86.
- [22] JO M, KIM J H, SONG G J, et al. Astrocytic orosomucoid-2 modulates microglial activation and neuroinflammation [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(11): 2878-94.
- [23] ESTRADA L D, OLIVEIRA-CRUZ L, CABRERA D. Transforming growth factor beta type i role in neurodegeneration: implications for Alzheimer's disease [J]. *Curr Protein Pept Sci*, 2018, 19(12): 1180-8.
- [24] SONG L, GU Y, JIE J, et al. Dab2 attenuates brain injury in APP/PS1 mice via targeting transforming growth factor-beta/SMAD signaling [J]. *Neural Regen Res*, 2014, 9(1): 41-50.
- [25] CHEN J H, KE K F, LU J H, et al. Protection of TGF- β 1 against neuroinflammation and neurodegeneration in A β 1-42-induced Alzheimer's disease model rats [J]. *PLoS One*, 2015, 10(2): e0116549.
- [26] GRAND MOURSEL L, MUNTING L P, VAN DER GRAAF L M, et al. TGF β pathway deregulation and abnormal phospho-SMAD2/3 staining in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type [J]. *Brain Pathol*, 2018, 28(4): 495-506.
- [27] XIAO Z, CAO Z, YANG J, et al. Baicalin promotes hippocampal neurogenesis via the Wnt/ β -catenin pathway in a chronic unpredictable mild stress-induced mouse model of depression [J]. *Biochem Pharmacol*, 2021, 190: 114594.
- [28] HU Y, CHEN W, WU L, et al. TGF- β 1 restores hippocampal synaptic plasticity and memory in Alzheimer model via the PI3K/Akt/Wnt/ β -Catenin signaling pathway [J]. *J Mol Neurosci*, 2019, 67(1): 142-9.
- [29] TIWARI S K, AGARWAL S, SETH B, et al. Curcumin-loaded nanoparticles potently induce adult neurogenesis and reverse cognitive deficits in Alzheimer's disease model via canonical Wnt/ β -catenin pathway [J]. *ACS Nano*, 2014, 8(1): 76-103.
- [30] FANG X X, SUN G L, ZHOU Y, et al. TGF- β 1 protection against A β 1-42-induced hippocampal neuronal inflammation and apoptosis by T β R-I [J]. *Neuroreport*, 2018, 29(2): 141-6.
- [31] CARACI F, TASCEDDA F, MERLO S, et al. Fluoxetine prevents A β (1-42)-induced toxicity via a paracrine signaling mediated by transforming-growth-factor- β 1 [J]. *Front Pharmacol*, 2016, 7: 389.
- [32] LOTANKAR S, PRABHAVALKAR K S, BHATT L K. Biomarkers for Parkinson's disease: recent advancement [J]. *Neurosci Bull*, 2017, 33(5): 585-97.
- [33] MUÑOZ M D, DE LA FUENTE N, SÁNCHEZ-CAPELO A. TGF- β /Smad3 signalling modulates GABA neurotransmission: implications in Parkinson's disease [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(2): 590.
- [34] GIRÁLDEZ-PÉREZ R, ANTOLÍN-VALLESPÍN M, MUÑOZ M, et al. Models of α -synuclein aggregation in Parkinson's disease [J]. *Acta Neuropathol Commun*, 2014, 2: 176.
- [35] DERYNCK R, BUDI E H. Specificity, versatility, and control of TGF- β family signaling [J]. *Sci Signal*, 2019, 12(570): eaav5183.
- [36] BUDI E H, MUTHUSAMY B P, DERYNCK R. The insulin response integrates increased TGF- β signaling through Akt-induced enhancement of cell surface delivery of TGF- β receptors [J]. *Sci Signal*, 2015, 8(396): ra96.
- [37] ZHANG S Z, WANG Q Q, YANG Q Q, et al. NG2 glia regulate brain innate immunity via TGF- β 2/TGFBR2 axis [J]. *BMC Med*, 2019, 17(1): 204.
- [38] ZHUANG J L, WANG C Y, ZHOU M H, et al. TGF- β 1 enhances Kv2.1 potassium channel protein expression and promotes maturation of cerebellar granule neurons [J]. *J Cell Physiol*, 2012, 227(1): 297-307.
- [39] FUSILLI C, MIGLIORE S, MAZZA T, et al. Biological and clinical manifestations of juvenile Huntington's disease: a retrospective analysis [J]. *Lancet Neurol*, 2018, 17(11): 986-93.
- [40] OHLMEIER C, SAUM K U, GALETZKA W, et al. Epidemiology and health care utilization of patients suffering from Huntington's disease in Germany: real world evidence based on German claims data [J]. *BMC Neurol*, 2019, 19(1): 318.
- [41] WRIGHT G E B, BLACK H F, COLLINS J A, et al. Interrupting sequence variants and age of onset in Huntington's disease: clinical implications and emerging therapies [J]. *Lancet Neurol*, 2020, 19(11): 930-9.
- [42] BENRAISS A, WANG S, HERRLINGER S, et al. Human glia can both induce and rescue aspects of disease phenotype in Huntington disease [J]. *Nat Commun*, 2016, 7: 11758.
- [43] FERRARI BARDILE C, GARCIA-MIRALLES M, CARON N S, et al. Intrinsic mutant HTT-mediated defects in oligodendroglia cause myelination deficits and behavioral abnormalities in Huntington disease [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2019, 116(19): 9622-7.
- [44] MORUNO-MANCHON J F, UZOR N E, BLASCO-CONESA M P, et al. Inhibiting sphingosine kinase 2 mitigates mutant Huntingtin-induced neurodegeneration in neuron models of Huntington disease [J]. *Hum Mol Genet*, 2017, 26(7): 1305-17.
- [45] ONUR T S, LAITMAN A, ZHAO H, et al. Downregulation of glial genes involved in synaptic function mitigates Huntington's disease pathogenesis [J]. *eLife*, 2021, 10: e64564.
- [46] DROUIN-OUELLET J, SAWIAK S J, CISBANI G, et al. Cerebrovascular and blood-brain barrier impairments in Huntington's disease: potential implications for its pathophysiology [J]. *Ann Neurol*, 2015, 78(2): 160-77.
- [47] CHANG K H, WU Y R, CHEN Y C, et al. Plasma inflammatory biomarkers for Huntington's disease patients and mouse model [J]. *Brain Behav Immun*, 2015, 44: 121-7.
- [48] CHRISTODOULOU C C, ZACHARIOU M, TOMAZOU M, et al. Investigating the transition of pre-symptomatic to symptomatic huntington's disease status based on omics data [J]. *Int J Mol Sci*, 2020, 21(19): 7414.
- [49] CHUNG J Y, CHAN M K, TANG P C, et al. AANG: a natural compound formula for overcoming multidrug resistance via synergistic rebalancing the TGF- β /Smad signalling in hepatocellular carcinoma [J]. *J Cell Mol Med*, 2021, 25(20): 9805-13.
- [50] KAO Y H, CHERN Y, YANG H T, et al. Regulation of P-glycoprotein expression in brain capillaries in Huntington's disease and its impact on brain availability of antipsychotic agents risperidone and paliperidone [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 2016, 36(8): 1412-23.
- [51] DI PARDO A, ALBERTI S, MAGLIONE V, et al. Changes of

- peripheral TGF- β 1 depend on monocytes-derived macrophages in Huntington disease [J]. *Mol Brain*, 2013, 6: 55.
- [52] PLINTA K, PLEWKA A, WÓJCIK-PĘDZIWIATR M, et al. Is TGF- β 1 a biomarker of huntington's disease progression [J]? *J Clin Med*, 2021, 10(13): 3001.
- [53] BOWLES K R, STONE T, HOLMANS P, et al. SMAD transcription factors are altered in cell models of HD and regulate HTT expression [J]. *Cell Signal*, 2017, 31: 1-14.
- [54] AN M C, ZHANG N, SCOTT G, et al. Genetic correction of Huntington's disease phenotypes in induced pluripotent stem cells [J]. *Cell Stem Cell*, 2012, 11(2): 253-63.
- [55] AKBERGENOVA Y, LITTLETON J T. Pathogenic huntington alters BMP signaling and synaptic growth through local disruptions of endosomal compartments [J]. *J Neurosci*, 2017, 37(12): 3425-39.
- [56] WASKO N J, NICHOLS F, CLARK R B. Multiple sclerosis, the microbiome, TLR2, and the hygiene hypothesis [J]. *Autoimmun Rev*, 2020, 19(1): 102430.
- [57] MARTIN R, SOSPEDRA M, ROSITO M, et al. Current multiple sclerosis treatments have improved our understanding of MS autoimmune pathogenesis [J]. *Eur J Immunol*, 2016, 46(9): 2078-90.
- [58] DANIKOWSKI K M, JAYARAMAN S, PRABHAKAR B S. Regulatory T cells in multiple sclerosis and myasthenia gravis [J]. *J Neuroinflammation*, 2017, 14(1): 117.
- [59] D'AVERSA T G, EUGENIE E A, LOPEZ L, et al. Myelin basic protein induces inflammatory mediators from primary human endothelial cells and blood-brain barrier disruption: implications for the pathogenesis of multiple sclerosis [J]. *Neuropathol Appl Neurobiol*, 2013, 39(3): 270-83.
- [60] AKASSOGLU K, ADAMS R A, BAUER J, et al. Fibrin depletion decreases inflammation and delays the onset of demyelination in a tumor necrosis factor transgenic mouse model for multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2004, 101(17): 6698-703.
- [61] SWEENEY M D, ZHAO Z, MONTAGNE A, et al. Blood-brain barrier: from physiology to disease and back [J]. *Physiol Rev*, 2019, 99(1): 21-78.
- [62] LEE P W, SEVERIN M E, LOVETT-RACKE A E. TGF- β regulation of encephalitogenic and regulatory T cells in multiple sclerosis [J]. *Eur J Immunol*, 2017, 47(3): 446-53.
- [63] DUTTA A, HUANG C T, CHEN T C, et al. IL-10 inhibits neuraminidase-activated TGF- β and facilitates Th1 phenotype during early phase of infection [J]. *Nat Commun*, 2015, 6: 6374.
- [64] MANNINO M H, ZHU Z, XIAO H, et al. The paradoxical role of IL-10 in immunity and cancer [J]. *Cancer Lett*, 2015, 367(2): 103-7.
- [65] GRIGOROVA A, TRENOVA A, STANILOVA S. A link between promoter polymorphisms of the transforming growth factor β 1 (TGFB1) and TGF- β 1 receptor II (TGFB2) genes and relapsing-remitting multiple sclerosis [J]. *Folia Neuropathol*, 2020, 58(4): 307-16.
- [66] WU Q, MIAO X, ZHANG J, et al. Astrocytic YAP protects the optic nerve and retina in an experimental autoimmune encephalomyelitis model through TGF- β signaling [J]. *Theranostics*, 2021, 11(17): 8480-99.
- [67] RAMESH A, SCHUBERT R D, GREENFIELD A L, et al. A pathogenic and clonally expanded B cell transcriptome in active multiple sclerosis [J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2020, 117(37): 22932-43.
- [68] WU B, ZHANG S, GUO Z, et al. The TGF- β superfamily cytokine Activin-A is induced during autoimmune neuroinflammation and drives pathogenic Th17 cell differentiation [J]. *Immunity*, 2021, 54(2): 308-23.e6.
- [69] DOLGOVA N, WEI Z, SPINK B, et al. Low-field magnetic stimulation accelerates the differentiation of oligodendrocyte precursor cells via non-canonical TGF- β signaling pathways [J]. *Mol Neurobiol*, 2021, 58(2): 855-66.
- [70] THOMANN A S, SCHNEIDER T, CYRAN L, et al. Conversion of anergic T cells into Foxp3⁺ IL-10⁺ regulatory T cells by a second antigen stimulus *in Vivo* [J]. *Front Immunol*, 2021, 12: 704578.
- [71] JANKOVSKA N, MATEJ R. Molecular pathology of ALS: what we currently know and what important information is still missing [J]. *Diagnostics*, 2021, 11(8): 1365.
- [72] BARTON S K, GREGORY J M, CHANDRAN S, et al. Could an impairment in local translation of mRNAs in glia be contributing to pathogenesis in ALS [J]? *Front Mol Neurosci*, 2019, 12: 124.
- [73] KESKIN I, FORSGREN E, LEHMANN M, et al. The molecular pathogenesis of superoxide dismutase 1-linked ALS is promoted by low oxygen tension [J]. *Acta Neuropathol*, 2019, 138(1): 85-101.
- [74] BONAFEDE R, MARIOTTI R. ALS pathogenesis and therapeutic approaches: the role of mesenchymal stem cells and extracellular vesicles [J]. *Front Cell Neurosci*, 2017, 11: 80.
- [75] ZHONG Z, DEANE R, ALI Z, et al. ALS-causing SOD1 mutants generate vascular changes prior to motor neuron degeneration [J]. *Nat Neurosci*, 2008, 11(4): 420-2.
- [76] TANG J, KANG Y, ZHOU Y, et al. ALS-causing SOD1 mutants regulate occludin phosphorylation/ubiquitination and endocytic trafficking via the ITCH/Eps15/Rab5 axis [J]. *Neurobiol Dis*, 2021, 153: 105315.
- [77] TRIAS E, KING P H, SI Y, et al. Mast cells and neutrophils mediate peripheral motor pathway degeneration in ALS [J]. *JCI Insight*, 2018, 3(19): e123249.
- [78] NARDO G, TROLESE M C, VERDERIO M, et al. Counteracting roles of MHC I and CD8⁺ T cells in the peripheral and central nervous system of ALS SOD1(G93A) mice [J]. *Mol Neurodegener*, 2018, 13(1): 42.
- [79] PETERS S, ZITZELSPERGER E, KUESPERT S, et al. The TGF- β system as a potential pathogenic player in disease modulation of amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 669.
- [80] HOUI K, KOBAYASHI T, KATO S, et al. Increased plasma TGF-beta1 in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Acta Neurol Scand*, 2002, 106(5): 299-301.
- [81] ILZECKA J, STELMASIAK Z, DOBOSZ B. Transforming growth factor-beta 1 (tgf-beta 1) in patients with amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Cytokine*, 2002, 20(5): 239-43.
- [82] DUQUE T, GROMICHO M, PRONTO-LABORINHO A C, et al. Transforming growth factor- β plasma levels and its role in amyotrophic lateral sclerosis [J]. *Med Hypotheses*, 2020, 139: 109632.
- [83] KANDASAMY M, LEHNER B, KRAUS S, et al. TGF-beta signalling in the adult neurogenic niche promotes stem cell quiescence as well as generation of new neurons [J]. *J Cell Mol Med*,

- 2014, 18(7): 1444-59.
- [84] SI Y, KIM S, CUI X, et al. Transforming growth factor beta (TGF- β) is a muscle biomarker of disease progression in ALS and correlates with Smad expression [J]. PLoS One, 2015, 10(9): e0138425.
- [85] TRIPATHI P, RODRIGUEZ-MUELA N, KLIM J R, et al. Reactive astrocytes promote ALS-like degeneration and intracellular protein aggregation in human motor neurons by disrupting autophagy through TGF- β 1 [J]. Stem Cell Rep, 2017, 9(2): 667-80.
- [86] ENDO F, KOMINE O, FUJIMORI-TONOU N, et al. Astrocyte-derived TGF- β 1 accelerates disease progression in ALS mice by interfering with the neuroprotective functions of microglia and T cells [J]. Cell Rep, 2015, 11(4): 592-604.
- [87] GONZALEZ D, CONTRERAS O, REBOLLEDO D L, et al. ALS skeletal muscle shows enhanced TGF- β signaling, fibrosis and induction of fibro/adipogenic progenitor markers [J]. PLoS One, 2017, 12(5): e0177649.
- [88] JAMROZIK Z, GAWEL M, SZACKA K, et al. A case report of amyotrophic lateral sclerosis in a patient with Klippel-Feil syndrome-a familial occurrence: a potential role of TGF- β signaling pathway [J]. Medicine, 2015, 94(4): e441.
- [89] WEST R J, LU Y, MARIE B, et al. Rab8, POSH, and TAK1 regulate synaptic growth in a Drosophila model of frontotemporal dementia [J]. J Cell Biol, 2015, 208(7): 931-47.