

Sigma-1 受体对视网膜神经节细胞保护机制的研究进展

杨雪莉,毛俊峰

引用:杨雪莉,毛俊峰. Sigma-1 受体对视网膜神经节细胞保护机制的研究进展. 国际眼科杂志 2023;23(1):71-74

作者单位:(410008)中国湖南省长沙市,中南大学湘雅医院眼科中心 眼科学湖南省重点实验室

作者简介:杨雪莉,中南大学在读硕士研究生,研究方向:眼底及视神经疾病。

通讯作者:毛俊峰,毕业于中南大学,博士,副教授,副主任医师,硕士研究生导师,研究方向:眼底及视神经疾病. mao_ophthalmology@126.com

收稿日期:2022-04-13 修回日期:2022-12-01

摘要

视神经病变是一类以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cells, RGC)及轴突受损为主要特征的致盲性疾病,发病机制复杂且治疗手段有限。Sigma-1 受体(Sigma-1 receptor, S1R)是一种内质网上的分子伴侣蛋白,视网膜中含量丰富,其中高表达于神经节细胞层。近年来,S1R 作为神经退行性疾病的治疗靶点备受关注。越来越多研究表明 S1R 参与调节多种细胞功能,包括 Ca^{2+} 稳态、内质网应激反应、氧化应激反应、神经营养因子分泌和胶质细胞活化等,在神经退行性疾病中发挥神经保护作用。视觉系统中,研究发现激动 S1R 同样具有保护作用,可明显改善 RGC 丢失及功能减低,部分逆转损伤,维持结构完整;相反 S1R 缺陷则会恶化疾病进展或提高退行性疾病易感性。本文综述了 S1R 对视网膜中 RGC 的保护作用及其机制的研究进展,旨在深入了解其功能及机制,为视神经病变治疗提供新靶点。

关键词:Sigma-1 受体;神经节细胞;神经保护;机制;综述

DOI:10.3980/j.issn.1672-5123.2023.1.14

Advances in neuroprotection of Sigma-1 receptor in retinal ganglion cell

Xue-Li Yang, Jun-Feng Mao

Ophthalmology Center of Xiangya Hospital, Central South University; Hunan Key Laboratory of Ophthalmology, Changsha 410008, Hunan Province, China

Correspondence to: Jun-Feng Mao. Ophthalmology Center of Xiangya Hospital, Central South University; Hunan Key Laboratory of Ophthalmology, Changsha 410008, Hunan Province, China. mao_ophthalmology@126.com

Received: 2022-04-13 Accepted: 2022-12-01

Abstract

• With complicated pathogenesis and limited treatment options, optic neuropathy is one of the major blinding diseases characterized by damaged retinal ganglion cells (RGC) and axons. Sigma-1 receptor (S1R) is a chaperone protein mainly located in the endoplasmic reticulum membrane, which is abundant in retina and highly expressed in the ganglion cell layer. S1R has been noted increasingly as a novel target for the treatment of neuro-degenerations. More studies have shown that S1R is a pluripotent modulator including Ca^{2+} homeostasis, endoplasmic reticulum stress response, oxidative stress response, neurotrophic factor secretion and glial cell activation, indicating that S1R can generate significant impacts on neuroprotection in neurodegenerative diseases. Additionally, S1R also has neuroprotective effects against RGC loss and dysfunction both *in vivo* and *in vitro*, reversing loss partially and maintaining structural integrity, while the absence of S1R exacerbates the disease or increases vulnerability to degenerative diseases. This article intends to review the progress and mechanisms in neuroprotection of S1R in RGC, aiming to provide a new target for the treatment of optic neuropathy.

• KEYWORDS: Sigma-1 receptor; ganglion cells; neuroprotection; mechanism; review

Citation: Yang XL, Mao JF. Advances in neuroprotection of Sigma-1 receptor in retinal ganglion cell. *Guoji Yanke Zazhi (Int Eye Sci)* 2023;23(1):71-74

0 引言

视神经病变是一类以视网膜神经节细胞(retinal ganglion cell, RGC)及轴突损伤为主要特征的疾病总称,包括青光眼、缺血性视神经病变、遗传性视神经病变、糖尿病性视神经病变等,RGC 死亡是视功能不可逆丧失的根本原因。RGC 的神经保护机制及药物研发一直是眼科领域的研究重点及难点。Sigma-1 受体(Sigma-1 receptor, S1R)是一种新型内质网分子伴侣,主要定位于内质网-线粒体界面或线粒体相关内质网膜,被称为“多能调节器”^[1-2]。其生理功能包括调节线粒体 Ca^{2+} 稳态、离子通道活性(如 K^+ 、 Na^+ 、 Cl^- 等)、细胞氧化还原、神经递质释放、内质网应激等^[3]。近年来,S1R 作为神经退行性疾病的治疗靶点备受关注。在肌萎缩性侧索硬化症、帕金森病、阿尔茨海默病等神经退行性疾病的研究中发现,激动 S1R 具有神经保护作用,可延缓运动神经元变性及症状进

展、提高纹状体中多巴胺水平、增强大脑海马体中突触传递及神经发生改善认知功能障碍等^[4-6]。视觉系统中也发现靶向 S1R 可发挥神经保护功能,减轻视网膜应激损伤,在青光眼、糖尿病性视神经病变等视神经疾病治疗中具有潜在作用^[7]。现就 S1R 在视网膜中对 RGC 的保护作用及其机制的研究进展进行综述,旨在为视神经疾病治疗研究提供新思路。

1 Sigma-1 受体在眼部的分布

自 20 世纪 90 年代起,S1R 在视觉系统中的作用开始被深入研究。继首次在泪腺细胞中检测到 S1R 后,角膜、晶状体、虹膜、睫状体、视网膜及视神经中也陆续证实存在 S1R 表达^[1],其中视网膜 S1R 表达显著高于其他眼内组织。原位杂交和免疫组化实验显示 S1R 分布在视网膜神经节细胞层、内核层、外核层及视网膜色素上皮层,其中神经节细胞层表达最为丰富^[7]。视网膜多种细胞类型中均有 S1R 表达,相较于光感受器细胞中 S1R 仅定位于核膜,RGC 中 S1R 还表达于内质网,与多种细胞功能密切相关^[8]。

2 Sigma-1 受体对 RGC 的保护作用

诸多研究证实,S1R 可抑制 RGC 凋亡、促进存活,对视网膜结构及功能具有保护作用。早期 Smith 等将分离纯化的 RGC 暴露于谷氨酸或同型半胱氨酸中模拟兴奋性毒性损伤,以高选择性 S1R 激动剂 (+)-PTZ 预处理作为对照,发现 S1R 激活能减少 RGC 凋亡,对 RGC 具有保护作用^[9];Zhao 等^[10]在兴奋性毒性小鼠模型中也发现 S1R 激活能提高 RGC 生存率。相反 S1R 缺陷的视网膜更易受到损伤,RGC 对退行性病变的易感性更高。Ha 等^[11]发现 12 月龄 S1R 基因敲除小鼠的 ERG b 波振幅和负向暗视阈值反应显著下降,反映其 RGC 功能减低,伴有 RGC 凋亡蛋白活化和细胞凋亡。可见,S1R 在长期慢性视网膜细胞应激中可能具有关键作用。在视神经夹伤研究中,Timur 等发现 S1R 敲除小鼠的 RGC 丢失较野生型小鼠更为显著^[12],Li 等^[13]则通过构建 AAV2-S1R 重组载体上调 S1R 敲除小鼠体内 S1R 表达后发现视网膜 RGC 计数及活性升高,提示 S1R 在急性视网膜应激中也具有神经保护作用。在一项糖尿病视网膜神经病变小鼠研究中,Smith 等^[14]发现 (+)-PTZ 处理组小鼠视网膜结构完整性相较于未处理组显著改善,RGC 和内核层内凋亡细胞明显减少,Müller 细胞结构更加完整,表明 S1R 激活对视网膜内核层细胞及 Müller 细胞也有保护作用。由此可知,S1R 对 RGC 具有保护作用,提高细胞存活率与结构完整性,并改善应激状态及功能减低,对 RGC 变性具有潜在治疗作用。

3 Sigma-1 受体对 RGC 的保护机制

3.1 维持细胞内 Ca²⁺ 稳态

细胞内 Ca²⁺ 稳态在细胞生长发育凋亡及信号转导等方面至关重要。研究表明 S1R 可在质膜水平调节钙内流和内质网钙动员,在细胞内钙超载和钙耗竭等事件中发挥保护作用。Mueller 等^[15]在大鼠原代 RGC 中发现 S1R 与 50% L 型电压门控钙通道共定位于质膜上且存在相互作用,激动 S1R 可有效抑制 RGC 中 NMDA 受体或电压门控钙通道介导的钙内流,避免钙超载及其下游凋亡信号传导,促进细胞存活^[10]。S1R 与三磷酸肌醇受体 (inositol 1,4,5-triphosphate receptor,IP3R) 共定位

于线粒体相关内质网膜上且与其功能作用和结构稳定密切相关,IP3R 被认为在内质网及线粒体钙信号调控中具有重要地位。当内质网中钙耗竭时,S1R 与重链结合蛋白 (heavy-chain binding protein,Bip) 形成的 Ca²⁺ 敏感伴侣发生解离并与 IP3R3 结合,减弱 IP3R3 聚集并延长 Ca²⁺ 信号,促进 Ca²⁺ 从内质网转移至线粒体。持续钙耗竭时,S1R 会由内质网相关线粒体界面的高富集状态重新分配至全内质网膜上减轻细胞损伤^[16]。此外,S1R 还可调节基质相互作用分子 1 抑制钙池操纵性的钙内流^[17]。综上,S1R 可通过多种途径维持细胞内 Ca²⁺ 稳态,保护细胞免受钙超载及钙耗竭应激损伤。

3.2 调节非折叠蛋白反应抑制内质网应激

内质网应激即细胞对内质网蛋白错误折叠、未折叠蛋白聚集及 Ca²⁺ 平衡紊乱等做出的反应性应答,其中未折叠蛋白积累触发的一系列细胞反应如抑制蛋白翻译和加速降解等被称为非折叠蛋白反应 (unfolded protein response,UPR)^[18]。研究表明,在内质网应激或配体作用下 S1R 与 Bip 解离,内质网应激传感器 PERK、IRE1 和 ATF6 发生磷酸化并激活下游信号,进而调节 UPR^[16]。在衣霉素诱导内质网应激模型中,S1R 缺陷型斑马鱼产生强烈内质网应激反应,初级效应因子 IRE1、PERK、ATF6 及下游 XBP1、ATF4 α 较正常对照组表达显著增加,其上游 UPR 始动因子 Bip 和 HSP90B1 水平也明显增加,同时发现 S1R 可在翻译后水平调控 Bip 表达^[19]。另一项黄嘌呤氧化酶诱导氧化应激实验中,Ha 等^[20]发现 (+)-PTZ 处理组较未处理组 RGC-5 细胞系中 PERK、IRE1、ATF4 和 ATF6 等表达显著下降且与正常对照组相似。在糖尿病视网膜病变小鼠中也观察到类似现象,(+)-PTZ 可逆转部分视网膜损伤,促进 S1R 与 Bip 解离,增强 UPR 减轻内质网应激^[20]。可见 S1R 在调节内质网应激及 UPR 中发挥重要作用。

3.3 调节线粒体功能抑制氧化应激反应

氧化应激是指机体氧化与抗氧化作用失衡引起生物大分子氧化损伤以及细胞凋亡,被认为与多种神经退行性疾病发生有关。哺乳动物中,线粒体含有多个活性氧 (reactive oxygen species,ROS) 产生位点,是重要的 ROS 来源^[21]。越来越多研究表明,线粒体功能障碍与视神经病变存在因果关系,线粒体功能障碍导致 ATP 生成减少及 ROS 增加,进而诱导 RGC 凋亡^[22]。S1R 可调节线粒体 ROS 的产生及其下游信号传导,直接参与改善 ROS-线粒体功能障碍诱导的病理性细胞氧化损伤^[16]。另一方面,S1R 通过激活 Nrf2/ARE 通路调控下游抗氧化基因 (Nqo1、Hmxo1 和 GCLc) 降低 ROS 水平^[21]。Naia 等^[21]发现高选择性高亲和力和 S1R 激动剂 Pridopidine 可显著增强纹状体神经元线粒体基础呼吸和 ATP 生成,升高膜电位维持线粒体完整性,部分逆转线粒体功能障碍。糖氧剥夺模型中发现,过表达或激动 S1R 可恢复 RGC 线粒体膜电位和细胞色素氧化酶活性,改善线粒体功能^[23]。另一项氧化应激相关研究中发现,(+)-PTZ 显著降低原代 RGC 氧化应激损伤,且该保护作用依赖于 S1R,对 S1R 缺陷型小鼠无作用^[24]。此外,激动 S1R 可抑制多种细胞的 ROS 产生,如晶状体上皮细胞、视网膜色素上皮细胞、胶质细胞等,降低视网膜中脂质氧化物、超氧化物水平,减轻反应性胶质细胞增生,发

挥抗氧化作用^[25]。尽管卟啉、虾青素等强效生物抗氧化剂也可减轻视网膜氧化损伤,但缺乏对线粒体的特异性^[26],S1R则可靶向线粒体发挥保护作用,其特异性可能提供更大的治疗效益。

3.4 调节神经营养因子表达及作用 脑源性神经营养因子(brain-derived neurotrophic factor, BDNF)属于神经营养因子家族,与神经元分化成熟、突触发生和神经保护密切相关^[27];视网膜中 BDNF 由 RGC 和胶质细胞内源性产生或 RGC 轴突从大脑逆行转运进入,对视网膜结构形成及发育至关重要^[28]。研究发现,青光眼患者中视乳头处轴突向胞体转运 BDNF 受阻, BDNF 持续减低, RGC 凋亡增加^[29];外源性补充或转基因增加 BDNF 表达可增加高血压模型和视神经夹伤模型中 RGC 存活率^[30-31],然而由于血脑屏障的存在使其治疗作用受限。目前 S1R 激动剂已被证实可增强视网膜及星形胶质细胞中 BDNF 表达及下游信号转导^[28]。Fujimoto 等^[32]也发现过表达 S1R 可促进前体 BDNF 成熟及细胞外分泌,表明其参与到 BDNF 的翻译后加工阶段。因此,通过 S1R 通路调控 BDNF 可以为探索增加内源性 BDNF 提供新思路 and 靶点。

3.5 调节胶质细胞反应 视网膜胶质细胞与 RGC 毗邻,共同参与视网膜稳态形成,神经系统损伤时胶质细胞反应性增生是神经元凋亡的重要原因。Müller 细胞是视网膜中主要的胶质细胞,径向跨越视网膜,参与神经元多种代谢活动。研究发现来自 S1R 基因敲除小鼠的 Müller 细胞炎症及氧化应激反应相较野生型对照组更为严重,炎症蛋白分泌显著增加,ROS 显著升高, SOD1、GST 等抗氧化蛋白表达下降, Nrf2 表达及活性降低;予以 (+)-PTZ 处理后明显降低 Müller 细胞炎症相关蛋白水平,且其结合活性与炎症损伤呈现正相关^[24],表明 S1R 在抑制视网膜 Müller 细胞氧化应激和炎症反应中可能具有重要作用。星形胶质细胞在视乳头中最为丰富,与神经元轴突密切相关。小胶质细胞参与免疫反应发挥吞噬功能,对各种病理损伤起到保护和损伤双重作用。研究证实激动 S1R 可降低氧化应激损伤中星形胶质细胞和小胶质细胞死亡率,抑制 ROS 生成,减弱 ERK1/2 磷酸化水平和持续时间。ERK1/2 信号通路可调控包括增殖、分化和细胞生存在内的基本细胞过程。胶质细胞中 S1R 对 ERK1/2 的抑制作用有别于 RGC 中的增强作用,这种差异性调节可阻断氧化应激中神经毒性物质一氧化氮生成,防止神经元变性^[8]。糖氧剥夺条件下, S1R 参与调节星形胶质细胞反应包括细胞迁移增殖、肌动蛋白重组及信号通路传导等^[33]。此外,激动 S1R 还可促进星形胶质细胞分泌 BDNF 作用于 RGC 发挥保护作用^[34]。由此可见, S1R 激动剂可通过调节胶质细胞反应间接保护 RGC 免受损伤^[35],为其发挥神经保护提供新视角。

4 小结和展望

综上所述, S1R 对 RGC 具有神经保护作用,其保护机制主要有调节细胞钙稳态、改善内质网应激及氧化应激、激活神经元生存信号通路、增强神经营养因子释放及功能、调节胶质细胞活性等。目前 S1R 配体相关药物已进入神经系统疾病的临床试验当中,证实对神经退行性疾病具有延缓疾病进展、促进功能恢复等作用。Urfer 等^[36]报

道使用 S1R 激动剂 SA4503 可使脑卒中患者获得更好的功能表现且安全可耐受。另一项评估 S1R 激动剂 Anavex2-73 在阿尔茨海默病患者中作用的 II 期临床研究已在进行当中^[37]。一项亨廷顿舞蹈症 II 期临床试验报道,长程低剂量应用 Pridopidine (45mg Bid) 可显著改善患者运动功能^[38]。其是否对人类视神经疾病有效仍需进一步研究。尽管目前关于 S1R 功能研究已取得不错进展,但其内源性配体研究十分有限,这对理解 S1R 的生物作用至关重要,值得进一步探索^[39]。此外,当前 S1R 功能机制研究多基于细胞系和过表达系统试验,尚需要更多的动物模型和青光眼等特定视神经病变模型研究,以全面了解 S1R 功能及机制。鉴于 S1R 对于多种信号通路的广泛影响,进一步了解由 S1R 调控的级联信号分子将有助于开发新的治疗方法,如基因治疗、干细胞治疗或与其他药物联合治疗等。随着 S1R 对 RGC 神经保护研究的继续深入, S1R 相关的视神经疾病临床治疗将成为可能,为广大视神经疾病患者提供新的治疗手段。

参考文献

- 1 Mysona B, Kansara N, Zhao J, *et al.* The role of Sigma 1 receptor as a neuroprotective target in glaucoma. *Adv Exp Med Biol* 2017; 964: 299-307
- 2 Abatematteo FS, Niso M, Contino M, *et al.* Multi-target directed ligands (MTDLs) binding the σ_1 receptor as promising therapeutics: state of the art and perspectives. *Int J Mol Sci* 2021;22(12):6359
- 3 Cortés-Montero E, Sánchez-Blázquez P, Onetti Y, *et al.* Ligands exert biased activity to regulate Sigma 1 receptor interactions with cationic TRPA1, TRPV1, and TRPM8 channels. *Front Pharmacol* 2019;10:634
- 4 Nguyen L, Lucke-Wold BP, Mookerjee S, *et al.* Sigma-1 receptors and neurodegenerative diseases: towards a hypothesis of Sigma-1 receptors as amplifiers of neurodegeneration and neuroprotection. *Adv Exp Med Biol* 2017;964:133-152
- 5 Gaja-Capdevila N, Hernández N, Zamanillo D, *et al.* Neuroprotective effects of Sigma 1 receptor ligands on motoneuron death after spinal root injury in mice. *Int J Mol Sci* 2021;22(13):6956
- 6 Voronin MV, Kadnikov IA, Voronkov DN, *et al.* Chaperone Sigma1R mediates the neuroprotective action of afobazole in the 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Sci Rep* 2019;9(1):17020
- 7 Smith SB, Wang J, Cui XZ, *et al.* Sigma 1 receptor: a novel therapeutic target in retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 2018; 67: 130-149
- 8 Zhao J, Mysona BA, Wang J, *et al.* Sigma 1 receptor regulates ERK activation and promotes survival of optic nerve head astrocytes. *PLoS One* 2017;12(9):e0184421
- 9 Dun Y, Thangaraju M, Prasad P, *et al.* Prevention of excitotoxicity in primary retinal ganglion cells by (+)-pentazocine, a Sigma receptor-1 specific ligand. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2007;48(10):4785-4794
- 10 Zhao J, Mysona BA, Qureshi A, *et al.* (+)-pentazocine reduces NMDA-induced murine retinal ganglion cell death through a σ R1-dependent mechanism. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2016;57(2):453-461
- 11 Ha Y, Saul A, Tawfik A, *et al.* Late-onset inner retinal dysfunction in mice lacking Sigma receptor 1 (σ R1). *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011; 52(10):7749-7760
- 12 Mavlyutov TA, Nickells RW, Guo LW. Accelerated retinal ganglion cell death in mice deficient in the Sigma-1 receptor. *Mol Vis* 2011;17: 1034-1043

- 13 Li LY, He SQ, Liu Y, *et al.* Sigma-1R protects retinal ganglion cells in optic nerve crush model for glaucoma. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(10):17
- 14 Smith SB, Duplantier J, Dun Y, *et al.* *In vivo* protection against retinal neurodegeneration by Sigma receptor 1 ligand (+)-pentazocine. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2008;49(9):4154-4161
- 15 Mueller BH 2nd, Park Y, Daudt DR 3rd, *et al.* Sigma-1 receptor stimulation attenuates calcium influx through activated L-type Voltage Gated Calcium Channels in purified retinal ganglion cells. *Exp Eye Res* 2013;107:21-31
- 16 Shi MM, Chen FL, Chen ZJ, *et al.* Sigma-1 receptor: a potential therapeutic target for traumatic brain injury. *Front Cell Neurosci* 2021; 15:685201
- 17 Srivats S, Balasuriya D, Pasche M, *et al.* Sigma1 receptors inhibit store-operated Ca^{2+} entry by attenuating coupling of STIM1 to Orai1. *J Cell Biol* 2016;213(1):65-79
- 18 Ghemrawi R, Khair M. Endoplasmic reticulum stress and unfolded protein response in neurodegenerative diseases. *Int J Mol Sci* 2020; 21(17):E6127
- 19 Crouzier L, Denus M, Richard EM, *et al.* Sigma-1 receptor is critical for mitochondrial activity and unfolded protein response in larval zebrafish. *Int J Mol Sci* 2021;22(20):11049
- 20 Ha Y, Dun Y, Thangaraju M, *et al.* Sigmareceptor 1 modulates endoplasmic reticulum stress in retinal neurons. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2011;52(1):527-540
- 21 Naia LA, Ly P, Mota SI, *et al.* The Sigma-1 receptor mediates pridopidine rescue of mitochondrial function in Huntington disease models. *Neurotherapeutics* 2021;18(2):1017-1038
- 22 Yu-Wai-Man P, Griffiths PG, Chinnerya PF, *et al.* Mitochondrial optic neuropathies - Disease mechanisms and therapeutic strategies. *Prog Retin Eye Res* 2011;30(2):81-114
- 23 Ellis DZ, Li LY, Park Y, *et al.* Sigma-1 receptor regulates mitochondrial function in glucose- and oxygen-deprived retinal ganglion cells. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2017;58(5):2755-2764
- 24 Wang J, Cui XZ, Roon P, *et al.* The role of Sigma1R in mammalian retina. *Adv Exp Med Biol* 2017;964:267-284
- 25 Wang Y. Sigma-1 receptor activation ameliorates LPS-induced NO production and ROS formation through the Nrf2/HO-1 signaling pathway in cultured astrocytes. *Neurosci Lett* 2019;711:134387
- 26 Chrysostomou V, Rezaia F, Trounce IA, *et al.* Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in glaucoma. *Curr Opin Pharmacol* 2013; 13(1):12-15
- 27 Du R, Wang X, He SG. BDNF improves axon transportation and rescues visual function in a rodent model of acute elevation of intraocular pressure. *Sci China Life Sci* 2020;63(9):1337-1346
- 28 Mysona BA, Zhao J, Smith S, *et al.* Relationship between Sigma-1 receptor and BDNF in the visual system. *Exp Eye Res* 2018;167:25-30
- 29 Shen T, You YY, Joseph C, *et al.* BDNF polymorphism: a review of its diagnostic and clinical relevance in neurodegenerative disorders. *Aging Dis* 2018;9(3):523-536
- 30 Osborne A, Khatib TZ, Songra L, *et al.* Neuroprotection of retinal ganglion cells by a novel gene therapy construct that achieves sustained enhancement of brain-derived neurotrophic factor/tropomyosin-related kinase receptor-B signaling. *Cell Death Dis* 2018;9(10):1007
- 31 Wójcik - Gryciuk A, Gajewska - Woźniak O, Kordecka K, *et al.* Neuroprotection of retinal ganglion cells with AAV2-BDNF pretreatment restoring normal TrkB receptor protein levels in glaucoma. *Int J Mol Sci* 2020;21(17):6262
- 32 Fujimoto M, Hayashi T, Urfer R, *et al.* Sigma-1 receptor chaperones regulate the secretion of brain-derived neurotrophic factor. *Synapse* 2012; 66(7):630-639
- 33 Zhao J, Gonsalvez G, Bartoli M, *et al.* Sigma 1 receptor modulates optic nerve head astrocyte reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2021; 62(7):5
- 34 Guo L, Gao TY, Gao C, *et al.* Stimulation of astrocytic sigma-1 receptor is sufficient to ameliorate inflammation-induced depression. *Behav Brain Res* 2021;410:113344
- 35 Dalwadi DA. Activation of the sigma-1 receptor by haloperidol metabolites facilitates brain-derived neurotrophic factor secretion from human astroglia. *Neurochem Int* 2017;105:21-31
- 36 Urfer R, Moebius HJ, Skoloudik D, *et al.* Phase II trial of the Sigma-1 receptor agonist cutamesine (SA4503) for recovery enhancement after acute ischemic stroke. *Stroke* 2014;45(11):3304-3310
- 37 Hampel H, Williams C, Etchet A, *et al.* A precision medicine framework using artificial intelligence for the identification and confirmation of genomic biomarkers of response to an Alzheimer's disease therapy: analysis of the blarcamesine (ANAVEX2-73) Phase 2a clinical study. *Alzheimers Dement (N Y)* 2020;6(1):e12013
- 38 Reilmann R, McGarry A, Grachev ID, *et al.* Safety and efficacy of pridopidine in patients with Huntington's disease (PRIDE-HD): a phase 2, randomised, placebo-controlled, multicentre, dose-ranging study. *Lancet Neurol* 2019;18(2):165-176
- 39 Smith SB. Sigma 1 receptor: a novel therapeutic target in retinal disease. *Prog Retin Eye Res* 2018;67:130-149