

DOI: 10.13376/j.cbls/2014118

文章编号: 1004-0374(2014)08-0829-06

凝溶胶蛋白治疗阿尔茨海默症的研究进展

吉丽娜*, 赵 熙, 华子春*

(南京大学生命科学学院医药生物技术国家重点实验室, 南京 210093)

摘 要: 阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 的病理学特征之一是患者脑内存在以 β -淀粉样肽 ($A\beta$) 为主要成分的老年斑。大量的实验证据表明, 以 $A\beta$ 为靶目标, 清除老年斑有助于提高患者的认知能力, 是防治 AD 的一个重要研究方向。凝溶胶蛋白在细胞骨架结构重排和细胞运动等过程中都发挥重要作用。目前多个小组的研究成果显示, 凝溶胶蛋白与 AD 的发生、发展密切相关。凝溶胶蛋白能够抑制 $A\beta$ 积聚形成纤维, 也能够引发已形成的 $A\beta$ 纤维发生解聚。更重要的是, 凝溶胶蛋白能够清除转基因 AD 模型小鼠脑内的老年斑和降低 $A\beta$ 的水平。未来凝溶胶蛋白有可能被应用于 AD 的预防和治疗。

关键词: 阿尔茨海默症; 老年斑; 凝溶胶蛋白; β -淀粉样肽

中图分类号: Q51; R749.16 **文献标志码:** A

Recent advances in the treatment of Alzheimer's disease by gelsolin

Ji Li-Na*, ZHAO Xi, HUA Zi-Chun*

(The State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, College of Life Sciences,
Nanjing University, Nanjing 210093, China)

Abstract: The presence of amyloid plaques is one of the neuropathological features of Alzheimer's disease (AD). Amyloid plaques consist mainly of β -amyloid peptide ($A\beta$). Accumulating evidence shows, targeting $A\beta$, clearance of amyloid plaques is helpful for improving recognition ability, and will be an important strategy for the treatment of AD. Gelsolin plays an important role in the regulation of cell skeleton rearrangement and cell mobility. Results from several research groups show that gelsolin is closely related to the pathogenesis and development of AD. Gelsolin inhibits the aggregation of $A\beta$ into fibrils, and also disaggregates the preformed $A\beta$ fibrils. More importantly, gelsolin reduces amyloid plaques and decreases the level of $A\beta$ in transgenic mouse models of AD. In the future, gelsolin will be probably applied in the prevention and treatment of AD.

Key words: Alzheimer's disease; amyloid plaque; gelsolin; β -amyloid peptide

阿尔茨海默症 (Alzheimer's disease, AD) 是一种以学习、记忆和认知障碍为主要特征的神经退行性疾病。随着人类平均寿命的延长和人口老龄化问题的出现, AD 对人类健康的危害日益严重。AD 的病理学特征包括细胞外老年斑、细胞内神经纤维缠结和神经元丢失等。AD 患者脑中老年斑的主要成分是 β -淀粉样肽 (amyloid β -peptide, $A\beta$), 主要以 $A\beta_{1-40}$ 和 $A\beta_{1-42}$ 两种形式存在。 $A\beta$ 由其前体蛋白 (β -amyloid precursor protein, APP) 经 β -分泌酶和 γ -分泌酶分步剪切后生成。AD 与 APP、早老素 1 (presenilin 1, PS1)、早老素 2 (presenilin 2, PS2) 和

载脂蛋白 ApoE 等基因突变相关^[1]。自从 100 多年前发现 AD 以来, 人们一直在探索各种治疗 AD 的方案, 然而迄今为止仍然没有办法根治 AD。目前临床上用于治疗 AD 的药物只能够缓解 AD 的某些

收稿日期: 2014-02-28; 修回日期: 2014-03-18

基金项目: 国家自然科学基金项目(31200583); 高等学校博士学科点专项科研项目(20110091120045); 江苏省自然科学基金项目(BK2011569); 分子生物学国家重点实验室开放课题

*通信作者: E-mail: jilina@nju.edu.cn (吉丽娜); huazc@nju.edu.cn (华子春)

症状,但不能治疗疾病本身。

凝溶胶蛋白是一种重要的肌动蛋白结合蛋白,广泛分布于从低等真核生物到高等哺乳动物的广大物种中。目前已知凝溶胶蛋白与多种疾病相关,如癌症、慢性炎症性疾病以及急性损伤等。越来越多的研究发现,凝溶胶蛋白与AD的发生、发展有关。国际上多个研究小组尝试使用凝溶胶蛋白来治疗AD,并且一致发现凝溶胶蛋白能够清除转基因AD模型小鼠中的老年斑和降低A β 的水平。

1 AD中A β 的异常积聚

在AD的病理学研究中,人们首先发现A β 是以细胞外老年斑的形式存在。后来的研究发现,AD患者和转基因AD模型小鼠APP/PS1的神经元内也存在A β 。细胞内外的A β 都能够自发积聚,由可溶性的A β 单体形成不同形式的具有毒性的积聚物。如图1所示,A β 单体首先发生二级结构转换,从 α -螺旋结构变化为 β -折叠结构,然后生成可溶性的寡聚体,最后形成不可溶的纤维状积聚物。细胞内外的A β 积聚物都具有毒性,会导致神经元功能损伤。随着受损神经元的死亡和裂解,细胞内逐渐累积的A β 会最终释放到胞外,并且和细胞外的A β 一起参与老年斑的形成^[2]。老年斑的出现会引发一系列AD的病理学变化,如神经元丢失和氧化损伤等,这些病理学变化又会进一步促进A β 的产生和积聚,从而产生级联放大效应,最终引发出现AD的临床症状。

最初人们认为只有沉积于老年斑的不可溶的A β 纤维才具有毒性,但是后来的研究发现可溶性的A β 寡聚体毒性最大,而A β 纤维的毒性相对较小^[3-6]。通过对多种转基因AD模型小鼠的研究发现,在不可溶的A β 纤维于脑内广泛沉积并形成老年斑等病理改变之前,小鼠海马突触的可塑性已经受到

损伤,相应的行为学实验则表现出小鼠学习、记忆能力的明显下降。事实上,临床研究也证实,与老年斑沉积和神经纤维缠结等病理变化相比,AD早期患者的认知功能障碍程度与脑内A β 寡聚体的表达水平更为密切。现已发现细胞内外都存在A β 寡聚体。目前A β 寡聚体的毒性主要体现在引起氧化损伤、破坏细胞内钙稳态、激活神经胶质细胞和引发炎症反应、损害突触可塑性以及导致神经元凋亡等。

虽然对细胞内A β 寡聚体的毒性研究相对较少,但由于其处于细胞内可能会直接破坏细胞内膜系统的稳定性以及影响细胞器的功能,这一领域的研究正在受到越来越多的关注^[3-6]。细胞内的A β 来源于两种途径:一种是细胞外生成的A β 通过内吞作用或者与受体的相互作用进入细胞内;另一种是细胞内APP被剪切的产物,主要位于内质网、高尔基体、线粒体、内体、溶酶体以及胞质溶胶。现已知细胞内和细胞外A β 寡聚体的毒性既有相同之处,又有不同之处。细胞内A β 寡聚体的毒性主要表现在^[3-6]:(1)破坏溶酶体膜的稳定性,导致溶酶体中包被的水解酶和待降解的A β 泄漏入胞质溶胶,进而导致A β 的累积和细胞损伤;(2)抑制蛋白酶体的活性,从而抑制了蛋白酶体对A β 的降解作用,使得A β 在胞质溶胶内累积,促进A β 的毒性;(3)造成线粒体损伤,表现为线粒体代谢受损、呼吸链复合物III和IV的酶活性下降。由于能量代谢障碍,受损的线粒体生成过多氧自由基,进一步导致氧化应激损伤;(4)引起内质网应激反应,导致细胞内钙稳态失衡;(5)损害突触的可塑性并导致AD患者或转基因小鼠表现出一定程度的认知功能障碍。以上列出的第(1)和(2)条是细胞内寡聚体所特有的毒性,与AD的病理学特征密切相关。细胞内A β 的降解主要通过泛素-蛋白酶体途径和溶酶体途径。现有

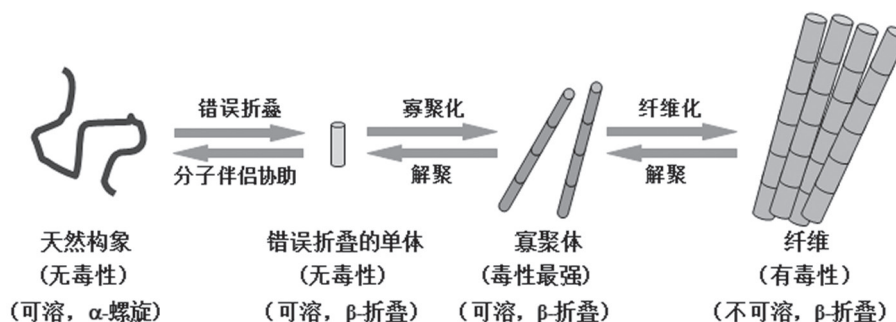


图1 A β 的单体及其积聚物

研究已经表明, AD 患者中溶酶体和蛋白酶体功能障碍, 对 A β 的降解作用减弱, 而且 A β 寡聚体又可破坏溶酶体膜的完整性、抑制蛋白酶体活性, 从而进一步加剧 A β 在细胞内的累积和积聚, 使得溶酶体功能障碍、蛋白酶体活性下降与 A β 积聚之间形成恶性循环。

2 以A β 为靶点治疗AD的研究现状

现在普遍认为淀粉样肽级联假说在 AD 发病机制中占据重要地位。该假说认为 A β 在启动 AD 的级联反应方面处于中心地位, 是 AD 发生和发展的核心因素。大量病理学、遗传学和转基因动物实验等方面的证据表明, 以 A β 为靶标, 抑制老年斑的生成或者清除已有老年斑将有助于提高认知能力, 是未来防治 AD 的一个重要策略。

2.1 A β 免疫治疗AD

目前以 A β 为靶点的主动免疫及被动免疫治疗来清除 AD 患者脑内 A β 沉积是一个研究热点。A β 主动免疫包括注射人工合成 A β 多肽、A β 片段结合载体蛋白和佐剂, 然后刺激宿主产生细胞免疫和体液免疫反应以产生抗 A β 抗体。被动免疫是直接向宿主注射抗 A β 特异性抗体, 从而激活宿主的免疫系统。1999 年, Schenk 等^[7]首次报道了利用 PDAPP 转基因小鼠进行的 AD 主动免疫治疗研究。其中一组年轻小鼠的年龄为 6 周 (脑内尚未出现大量的老年斑), 另一组年老小鼠的年龄是 11 个月 (脑内已经出现了大量老年斑)。结果发现, 接种了 A β 疫苗 AN1792 后, 年轻小鼠中老年斑的形成受到抑制, 神经轴突的生长状态也得以恢复; 年老小鼠脑内 A β 的沉积明显减少, 与 AD 相关的神经病理学变化也明显减轻。Schenk 等^[7]从而提出了利用 A β 的主动免疫来抑制老年斑的新生成和清除已有老年斑, 并开创了免疫预防和治疗 AD 的新领域。随后大量的动物实验表明, 主动免疫和被动免疫治疗均能有效清除转基因 AD 模型小鼠脑内的 A β , 减轻 A β 相关的病理改变, 并改善认知能力。后来 A β 的主动免疫治疗被用于临床试验, 但是在 II 期临床试验中, A β 疫苗引起了 AD 患者中枢神经系统的自身免疫性炎症反应, 直接导致相关的临床试验被迫终止^[8]。研究最终证明, A β 疫苗激活了 T 细胞介导的免疫应答是产生免疫损伤的主要原因。

针对 A β 免疫治疗中存在的问题, 如主动免疫时高特异性疫苗的制备和被动免疫时弱免疫原性抗体的制备, 目前许多相关的研究正在进行中。另外,

随着对 A β 和 AD 的研究逐渐加深, 人们认识到 A β 单体在大脑中有正常的生理功能, 如神经保护及调节脂质转运蛋白。因此, 以有毒的 A β 寡聚体作为免疫靶点可以避免对 A β 正常生理功能的潜在干扰。目前许多研究小组正在研制以 A β 寡聚体为靶点的 A β 免疫治疗, 但是还没有取得突破性成果。

2.2 靶向A β 的小分子化合物治疗AD

除免疫治疗外, 人们分别针对 A β 的产生、积聚和降解过程设计合成出一系列小分子化合物: (1) 因为 A β 是由其前体蛋白 APP 经 β -分泌酶和 γ -分泌酶分步剪切生成, β -分泌酶和 γ -分泌酶的抑制剂被用于减少 A β 的产生; (2) 抑制 A β 积聚的各种化合物; (3) 利用小分子化合物来提高脑啡肽酶和胰岛素降解酶等参与降解 A β 的酶的活性, 从而达到清除老年斑的效果。迄今为止, 直接针对 A β 的小分子药物还没有应用于临床。

3 凝溶胶蛋白

近年来越来越多的研究结果提示, 凝溶胶蛋白在 AD 的治疗中可能有良好的应用前景^[9-10]。凝溶胶蛋白主要有两种存在形式, 包括胞质凝溶胶蛋白和血浆凝溶胶蛋白。胞质凝溶胶蛋白和血浆凝溶胶蛋白为同一个凝溶胶蛋白基因所编码, 都是由 6 个同源结构域组成。血浆凝溶胶蛋白比胞质凝溶胶蛋白在 N 端多出由 25 个氨基酸残基组成的信号肽, 其余序列完全相同。

3.1 胞质凝溶胶蛋白

胞质凝溶胶蛋白的经典功能为调节肌动蛋白丝聚合、解聚和剪切。通过对肌动蛋白的调节, 胞质凝溶胶蛋白在细胞骨架结构重排、细胞的运动以及凋亡等过程中都发挥着重要作用^[11]。胞质凝溶胶蛋白的活性主要受到 Ca²⁺ 浓度、4,5-二磷酸磷脂酰肌醇 (PIP₂) 和细胞内 pH 值等因素的调节。如图 2 所示, 胞质凝溶胶蛋白的结构域包含有 3 个肌动蛋白结合位点 (G1、G2 和 G4)、3 个 Ca²⁺ 结合位点 (G1、G4 和 G6) 以及一个 PIP₂ 的结合位点 (G2)。其中, 肌动蛋白结合位点 G1 和 G4 片段能够结合肌动蛋白单体, G2 可以结合纤维状肌动蛋白。在缺乏 Ca²⁺ 时, 胞质凝溶胶蛋白保持紧密折叠的结构, 不能与肌动蛋白结合。当 Ca²⁺ 存在时, Ca²⁺ 与胞质凝溶胶蛋白结合使其构象发生改变, 暴露出肌动蛋白的结合位点, 继而使胞质凝溶胶蛋白发挥对肌动蛋白丝的切断、封端作用。凝溶胶蛋白对肌动蛋白丝的切断和封端可被 PIP₂ 制约和调节。PIP₂ 与凝

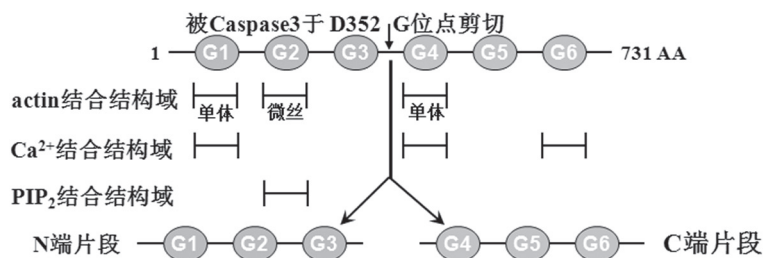


图2 胞质凝溶胶蛋白的结构

溶胶蛋白结合后能诱导凝溶胶蛋白与肌动蛋白分离。目前已知胞质凝溶胶蛋白具有抗细胞凋亡的功能。过量表达凝溶胶蛋白的细胞可以抵抗 Fas 抗体或营养缺失引起的凋亡。如图 2 所示, 体外实验发现, 胞质凝溶胶蛋白在凋亡过程中被 Caspase-3 剪切形成 N 端片段 (G1~G3) 和 C 端片段 (G4~G6)。N 端片段仍然能够剪切肌动蛋白丝, 但是其剪切过程不再受到 Ca^{2+} 的调控, 而且 N 端片段丧失了与肌动蛋白单体结合的能力。与胞质凝溶胶蛋白能够抑制细胞凋亡的功能相比, 其 N 端片段会促进细胞凋亡。另一方面, C 端片段具有依赖于 Ca^{2+} 的肌动蛋白单体的结合活性, 而且保留了胞质凝溶胶蛋白抑制细胞凋亡的功能。

3.2 血浆凝溶胶蛋白

血浆凝溶胶蛋白存在于血液和脑脊液中, 在急性损伤和慢性炎症疾病的病理过程中发挥保护作用^[12]。在严重创伤或疾病等病理条件下, 组织受损和细胞破裂会导致大量肌动蛋白丝从细胞中释放至血液中, 导致血液黏度增加, 造成血液循环阻塞, 从而加重组织和器官的损伤。血浆凝溶胶蛋白能够清除血液中大量的肌动蛋白丝, 消除其毒性作用, 维持内环境稳定, 从而起到促进疾病及损伤恢复的作用。此外, 血浆凝溶胶蛋白能够结合大量具有生物活性的炎症介质, 如溶血磷脂酸、细菌脂多糖和血小板活化因子等, 干扰其介导的炎症反应信号和转导途径, 从而保护组织和器官功能。大量动物实验和临床研究均表明, 血浆凝溶胶蛋白与烧伤、急性肺损伤以及脓毒症等多种疾病的病理过程密切相关。目前血浆凝溶胶蛋白已在美国进行了 II 期临床试验, 用于治疗囊性纤维化肝病。

4 凝溶胶蛋白与 AD

目前多个研究小组的最新研究成果提示, 凝溶胶蛋白与 AD 的发生和发展有关, 主要证据如下。(1)

凝溶胶蛋白在中枢神经系统中大量表达, 而且能够促进神经突起的生长。凝溶胶蛋白对脑缺血引起的神经元损伤有显著的保护作用^[13-14]。(2) 病理学研究结果显示, AD 中凝溶胶蛋白的表达水平下降, 并且被蛋白酶剪切。与正常对照相比, AD 患者血液中血浆凝溶胶蛋白表达量显著下降, 而且其下降程度与 AD 患者临床症状的严重程度呈正相关^[15]。另一个研究小组发现 AD 患者的脑脊液中凝溶胶蛋白水平下降^[16]。脉络丛上皮细胞是构成神经系统和血液之间选择性屏障的结构基础。AD 患者的脉络丛上皮细胞中胞质凝溶胶蛋白表达水平下降^[16]。另外, 本课题组的研究显示, AD 患者脑中存在胞质凝溶胶蛋白的显著剪切, 凝溶胶蛋白的剪切产物与其被 Caspase-3 剪切生成的 C 端片段的相对分子量一致, 而且被剪切程度与 AD 患者临床症状的严重程度呈正相关^[17]。本课题组还发现在脑部出现老年斑的唐氏综合征患者中也存在胞质凝溶胶蛋白的剪切^[18]。此外, 其他研究小组在转基因 AD 模型小鼠脑中发现了凝溶胶蛋白的显著性剪切^[19]。(3) 凝溶胶蛋白能够与 $\text{A}\beta$ 相互作用, 抑制 $\text{A}\beta$ 积聚形成纤维和引发 $\text{A}\beta$ 纤维发生解聚, 并且能够保护细胞免受 $\text{A}\beta$ 的毒性^[16,20-23]。体外分离的凝溶胶蛋白能够以浓度依赖的方式结合 $\text{A}\beta$, 形成复合物^[20-22]。脉络丛上皮细胞或大鼠肾上腺嗜铬细胞瘤细胞 PC-12 中表达的凝溶胶蛋白也能够结合 $\text{A}\beta$ ^[16,23]。进一步的体外实验发现, 凝溶胶蛋白能够显著抑制 $\text{A}\beta$ 生成纤维, 还可以结合已经形成的 $\text{A}\beta$ 纤维, 并使其发生解聚^[21]。细胞中过量表达的胞质凝溶胶蛋白能够抑制由 $\text{A}\beta$ 诱导的 PC-12 的凋亡^[24]。胞质凝溶胶蛋白的存在也会抑制 $\text{A}\beta$ 对脉络丛上皮细胞的毒性^[16]。

鉴于凝溶胶蛋白的神经保护功能, 以及在 AD 中的病理学变化及其表现出的抑制 $\text{A}\beta$ 纤维化和引发 $\text{A}\beta$ 纤维解聚的功能, 凝溶胶蛋白有望被应用于

治疗 AD。目前已有多个研究小组尝试使用凝溶胶蛋白来治疗 AD, 并且一致发现凝溶胶蛋白能够清除 AD 中的老年斑, 结果如下: 2003 年, 哈佛大学医学院 Duff 研究小组利用外周注射的方法向 APP_{swc}/PS1_{M146L} 转基因 AD 模型小鼠 (9~10 周龄, 脑部出现少量老年斑) 中补充了从牛血中分离的血浆凝溶胶蛋白, 连续注射 3 周后, 处死小鼠并进行相关分析^[25]。结果表明, 与对照组相比, 血浆凝溶胶蛋白能够将 APP_{swc}/PS1_{M146L} 小鼠脑中不可溶的 A β 的水平降低 50% 以上, 同时将老年斑的生成减少了 50%。在实验组动物中没有观察到凝溶胶蛋白对机体的副作用, 也没有发现神经系统的炎症反应。2007 年, 佛罗里达大学 Hughes 小组构建了能够表达人源血浆凝溶胶蛋白的载体, 使得凝溶胶蛋白在 APP_{swc}/PS1_{oE9} 转基因 AD 模型小鼠 (32~36 周龄, 脑部已经出现大量的老年斑) 中过量表达^[22]。结果表明, 与对照组相比, 重组人源血浆凝溶胶蛋白能够将小鼠脑中 A β 的总量减少 49%, 同时清除了小鼠脑中 60% 的老年斑。2009 年, 西班牙的 Carro 小组构建了能够表达人源胞质凝溶胶蛋白的病毒载体, 使得 APP_{swc}/PS1_{M146L} 转基因 AD 模型小鼠 (32 周龄, 脑部已经出现大量的老年斑) 中大量表达重组人源胞质凝溶胶蛋白^[16]。结果表明, 重组人源胞质凝溶胶蛋白能够将小鼠脑中不溶性 A β 的量减少 50%, 清除 37% 的老年斑。同时, 胞质凝溶胶蛋白表现出对细胞的保护作用, 主要体现在细胞存活率增高以及线粒体复合物的酶活性增加。相反地, 当使用 RNA 干扰的方法来抑制小鼠中内源性胞质凝溶胶蛋白的表达时, 小鼠脑中老年斑增加, 同时表现出细胞凋亡增加和线粒体活性下降的症状。2012 年, 哈佛大学医学院附属麻省总医院的 Bacskai 小组报道, 给 APP_{swc} 转基因 AD 模型小鼠外周注射凝溶胶蛋白, 能够抑制小鼠脑血管中 A β 的沉积, 并且没有引起免疫反应^[26]。

最近有研究小组尝试通过抑制组蛋白去乙酰化酶的活性来增加机体中凝溶胶蛋白的表达, 从而达到清除老年斑和调节 A β 水平的效果。Trichostatin A (TSA) 是一种常见的组蛋白去乙酰化酶抑制剂, 能够上调凝溶胶蛋白的表达。2014 年, Yang 等^[27]发表了利用 TSA 诱导 AD 转基因小鼠 APP_{swc}/PS1_{oE9} 表达凝溶胶蛋白的最新研究成果。他们发现 TSA 能够提高 AD 转基因小鼠血浆中凝溶胶蛋白的表达水平, 同时血浆中 A β 的量也有所增加。进一步的数据分析发现, 小鼠血浆中凝溶胶蛋白的量与 A β

的量存在正相关性。这一结果提示, 在 TSA 作用下表达上调的凝溶胶蛋白可能发挥了其清除 AD 转基因鼠中老年斑的作用, 从而导致部分老年斑中的 A β 被释放到血浆中, 进而导致血浆中 A β 的水平升高。以上是一些初步的实验结果, 关于 TSA 对 AD 转基因小鼠中老年斑的影响还需要进一步研究。

4 结论

经过多年的研究, 国际上不同研究小组的动物实验数据都发现凝溶胶蛋白能够抑制 AD 中老年斑生成和降低 A β 的水平。凝溶胶蛋白清除老年斑的作用机制还不清楚。综合本课题组和其他小组的研究成果, 目前认为凝溶胶蛋白清除老年斑的可能机制如下: (1) 凝溶胶蛋白与 A β 相互作用, 抑制了 A β 沉积形成老年斑; (2) 细胞内的凝溶胶蛋白能够与 A β 结合, 阻断 A β 寡聚体引起的线粒体损伤, 保护神经元, 从而避免细胞内 A β 外泄, 部分抑制了老年斑的形成; 但是目前这两种机制本身还不完善, 还有待进一步研究。除了线粒体以外, A β 寡聚体在细胞内有多个靶目标, 如内质网、溶酶体和蛋白酶体等。非常值得关注的是, 泛素-蛋白酶体途径和溶酶体途径是降解细胞内 A β 的主要途径。凝溶胶蛋白可能通过与胞质内 A β 的相互作用, 抑制 A β 寡聚体对溶酶体膜的破坏作用, 从而阻止溶酶体内包被的大量 A β 和水解酶泄露到胞质溶胶内。更重要的是, 细胞内凝溶胶蛋白与 A β 的结合还有助于解除 A β 寡聚体对蛋白酶体活性的抑制作用, 从而保证 A β 的正常降解, 避免细胞内 A β 积聚形成寡聚体。因此, 凝溶胶蛋白可能通过与 A β 的相互作用, 阻断 A β 寡聚体增加与溶酶体功能障碍和蛋白酶体活性下降之间形成的恶性循环, 从而发挥其清除 AD 中老年斑的功能。基于上述功能, 凝溶胶蛋白在将来很有可能被应用于 AD 的预防和治疗。

[参 考 文 献]

- [1] Gandy S, DeKosky ST. Toward the treatment and prevention of Alzheimer's disease: rational strategies and recent progress. *Annu Rev Med*, 2013, 64: 367-83
- [2] LaFerla, FM, Green KN, Oddo S. Intracellular amyloid- β in Alzheimer's disease. *Nat Rev Neurosci*, 2007, 8(7): 499-509
- [3] Tseng BP, Green KN, Chan JL, et al. A β inhibits the proteasome and enhances amyloid and tau accumulation. *Neurobiol Aging*, 2008, 29(11): 1607-18
- [4] Ono K, Yamada M. Low-n oligomers as therapeutic targets of Alzheimer's disease. *J Neurochem*, 2011, 117(1):

- 19-28
- [5] Kaye R, Lasagna-Reeves CA. Molecular mechanisms of amyloid oligomers toxicity. *J Alzheimers Dis*, 2013, 33 (Suppl 1): S67-78
- [6] Demuro A, Parker I. Cytotoxicity of intracellular A β 42 amyloid oligomers involves Ca²⁺ release from the endoplasmic reticulum by stimulated production of inositol trisphosphate. *J Neurosci*, 2013, 33(9): 3824-33
- [7] Schenk D, Barbour R, Dunn W, et al. Immunization with amyloid- β attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400(6740): 173-7
- [8] Schenk D. Amyloid- β immunotherapy for Alzheimer's disease: the end of the beginning. *Nat Rev Neurosci*, 2002, 3(10): 824-8
- [9] Carro E. Gelsolin as therapeutic target in Alzheimer's disease. *Expert Opin Ther Targets*, 2010, 14(6): 585-92
- [10] Chauhan V, Ji L, Chauhan A. Anti-amyloidogenic, anti-oxidant and anti-apoptotic role of gelsolin in Alzheimer's disease. *Biogerontology*, 2008, 9(6): 381-9
- [11] Li GH, Arora PD, Chen Y, et al. Multifunctional roles of gelsolin in health and diseases. *Med Res Rev*, 2012, 32(5): 999-1025
- [12] Bucki R, Levental I, Kulakowska A, et al. Plasma gelsolin: function, prognostic value, and potential therapeutic use. *Curr Protein Pept Sci*, 2008, 9(6): 541-51
- [13] Endres M, Fink K, Zhu J, et al. Neuroprotective effects of gelsolin during murine stroke. *J Clin Invest*, 1999, 103(3): 347-54
- [14] Yildirim F, Gertz K, Kronenberg G, et al. Inhibition of histone deacetylation protects wildtype but not gelsolin-deficient mice from ischemic brain injury. *Exp Neurol*, 2008, 210(2): 531-42
- [15] Guntert A, Campbell J, Saleem M, et al. Plasma gelsolin is decreased and correlates with rate of decline in Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2010, 21(2): 585-96
- [16] Antequera D, Vargas T, Ugalde C, et al. Cytoplasmic gelsolin increases mitochondrial activity and reduces A β burden in a mouse model of Alzheimer's disease. *Neurobiol Dis*, 2009, 36(1): 42-50
- [17] Ji L, Chauhan A, Wegiel J, et al. Gelsolin is proteolytically cleaved in the brains of individuals with Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis*, 2009, 18(1): 105-11
- [18] Ji L, Chauhan V, Mehta P, et al. Relationship between proteolytically cleaved gelsolin and levels of amyloid- β protein in the brains of Down syndrome subjects. *J Alzheimers Dis*, 2010, 22(2): 609-17
- [19] Calon F, Lim GP, Morihara T, et al. Dietary n-3 polyunsaturated fatty acid depletion activates caspases and decreases NMDA receptors in the brain of a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci*, 2005, 22(3): 617-26
- [20] Chauhan VP, Ray I, Chauhan A, et al. Binding of gelsolin, a secretory protein, to amyloid β -protein. *Biochem Biophys Res Commun*, 1999, 258(2): 241-6
- [21] Ray I, Chauhan A, Wegiel J, et al. Gelsolin inhibits the fibrillization of amyloid β -protein, and also defibrillizes its preformed fibrils. *Brain Res*, 2000, 853(2): 344-51
- [22] Hirko AC, Meyer EM, King MA, et al. Peripheral transgene expression of plasma gelsolin reduces amyloid in transgenic mouse models of Alzheimer's disease. *Mol Ther*, 2007, 15(9): 1623-9
- [23] Ji L, Chauhan A, Chauhan V. Cytoplasmic gelsolin in pheochromocytoma-12 cells forms a complex with amyloid β -protein. *Neuroreport*, 2008, 19(4): 463-6
- [24] Qiao H, Koya RC, Nakagawa K, et al. Inhibition of Alzheimer's amyloid- β peptide-induced reduction of mitochondrial membrane potential and neurotoxicity by gelsolin. *Neurobiol Aging*, 2005, 26(6): 849-55
- [25] Matsuoka Y, Saito M, LaFrancois J, et al. Novel therapeutic approach for the treatment of Alzheimer's disease by peripheral administration of agents with an affinity to β -amyloid. *J Neurosci*, 2003, 23(1): 29-33
- [26] Gregory JL, Prada CM, Fine SJ, et al. Reducing available soluble β -amyloid prevents progression of cerebral amyloid angiopathy in transgenic mice. *J Neuropathol Exp Neurol*, 2012, 71(11): 1009-17
- [27] Yang W, Chauhan A, Mehta S, et al. Trichostatin A increases the levels of plasma gelsolin and amyloid β -protein in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease. *Life Sci*, 2014, 99(1-2): 31-6