引文格式:陈娟,周琼. 朊蛋白在阿尔茨海默病视网膜退行性病变中的作用研究进展[J]. 眼科新进展,2015,35(1):81-83,97. doi:10.13389/j.cnki.rao.2015.0023

【文献综述】

朊蛋白在阿尔茨海默病视网膜退行性病变中的作用研究进展△

陈娟 周琼

作者简介:陈娟,女,1986年11月出生,江西九江人,在读硕士研究生。联系电话:18079140096;E-mail:313286562@qq.com

About CHEN Juan: Female, born in November, 1986. Postgraduate student. Tel: 18079140096; E-mail: 313286562@qq.com

收稿日期:2014-03-19
修回日期:2014-06-14
本文编辑:方红玲
△**基金项目**:国家自然科学基金资助(编号:81460092)

作者单位:330006 江西省南昌市,南昌大学医学院研究生院(陈娟);330006 江西省南昌市,南昌大学第一附属医院眼科(周琼)
通讯作者:周琼,E-mail:qiong-ms@126.com

Received date: Mar 19, 2014
Accepted date: Jun 14, 2014
Foundation item: National Natural Science Foundation of China (No: 81460092)

From the *Graduate School of Medical School of Nanchang University* (CHEN Juan), *Nanchang* 330006, *Jiangxi Province*, *China*; *Department of Ophthalmology*, *the First Affiliated Hospital of Nanchang University* (ZHOU Qiong), *Nanchang* 330006, *Jiangxi Province*, *China*
Responsible author: ZHOU Qiong, E-mail: qiong-ms@126.com

Recent advances in role of Prion protein in Alzheimer's retinal degeneration disease

CHEN Juan, ZHOU Qiong

【Key words】 Prion protein; Alzheimer dieases; retinal degeneration disease

【Abstract】 Alzheimer's disease (AD) is a kind of cognitive and memory impairment as the main manifestation of the central nervous system degeneration disease. Visual impairment is the earliest symptoms include abnormal contrast sensitivity, motion and depth perception; The pathological changes of retina include ganglion cell loss and degeneration of optic nerve, mainly characterized by abnormal accumulation of protein (β-amyloid protein, Prion protein, tau protein). Pathogenic form of the Prion protein is closely related to neuronal apoptosis, however cellular Prion protein as an anti-apoptotic factor has the protective effect for neurodegenerative diseases. This article reviews related research.

【关键词】 朊蛋白;阿尔茨海默病;视网膜退行性病变

【摘要】 阿尔茨海默病(Alzheimer dieases,AD)是一种以认识和记忆损害为主要表现的中枢神经退行性病变,视觉损害是其最早出现的症状,包括对比敏感度、深度和运动感知的异常,其视网膜的病理改变为:视网膜神经节细胞的丢失和视神经的变性,主要特征为异常蛋白的堆积(β-淀粉样蛋白、朊蛋白、tau蛋白)。朊蛋白的致病形式与神经元凋亡密切相关,而细胞型朊蛋白可以拮抗凋亡因子,对神经退行性病变有保护作用。本文对其相关研究进行综述。

阿尔茨海默病(Alzheimer dieases,AD)是一种与年龄相关的神经退行性疾病[1]。调查数据表明,随着年龄的增长,AD的患病率不断增加[2]。随着社会老龄化的到来,AD的诊断和治疗问题日益突出,然而临床诊断的AD基本见于中晚期,因此早期诊断及治疗AD成为大众关注的焦点。视觉症状是AD患者最早出现的临床症状[3],在AD患者还未发生记忆障碍时已经出现。视觉异常包括对比敏感度、深度和运动感知的异常[4]。β-淀粉样蛋白(β-amyloid,Aβ)是公认的导致AD视网膜病变的罪魁祸首,但是研究证明,直接靶向Aβ的治疗尚未取得很好的结果[5]。朊蛋白(prion protein,PrP)是Aβ主要的受体之一[6],PrP可以和Aβ相互作用介导突触的损伤及神经元的凋亡,因此细胞型朊蛋白(PrPc)成为AD早期诊断和治疗过程中的又一个重要靶点。本文对PrP在AD视网膜疾病中的作用进行综述。

1 PrP

1.1 PrP的生物学特性 由于疯牛病和克雅病的出现,PrP得到公众及科学界的广泛关注。PrP的错误折叠是导致PrP疾病的病理机制。PrP是一种广泛存在于中枢神经系统中(包括视网膜上)、高度保守的蛋白[7]。成熟的PrP由209个氨基酸组成,C端通过糖基磷脂酰肌醇锚定于细胞膜表面[8],其末端含有3个α螺旋结构[9],N基末端含有八肽重复序列和4个铜离子结合位点[10]。

PrP分2种亚型:PrPc、致病型朊蛋白(PrPsc)。它们具有共同的氨基酸序列,但是二级结构不同,导致各自的生理功能不同[11]。PrPc是单体物质,富含α螺旋结构,对蛋白激酶K敏感,易溶解,存在于正常及非感染性疾病脑组织中;PrPsc是以聚集体的形式存在,富含有β折叠结构,对蛋白激酶K部分抵抗性,难以溶解,仅仅存在于感染疾病脑组织中[12],且它在病理状态下大脑中的含量是PrPc在正常脑组织中的10~20倍。

1.2 PrP在视网膜上的定位 近来研究发现在视网膜上,PrP定位于有核细胞层上,共同定位于突触

上提示它有突触前定位,PrP 定位于突触前外丛状层上,但是它选择性地表达于视杆细胞末端而不表达于视锥细胞上[13-14]。Frigg 等[15]实验证实,在视网膜内外丛状层、神经节细胞层及神经纤维层可见大量 PrP 的表达,光感细胞层也可以看到 PrP 着色。

2 AD 视网膜病变的病理学改变

AD 是一种年龄相关的神经退行性病变。AD 的病理学特征:(1)聚集的 Aβ 呈斑块状沉积在细胞外而形成的老年斑(SP)。(2)神经元细胞内 tau 蛋白高度磷酸化形成神经缠结[16]。(3)脑内神经元的丢失。(4)小血管的淀粉样变性。AD 视网膜的病理改变为:神经节细胞的丢失和视神经的变性,主要特征为异常蛋白的堆积(Aβ、PrP、tau 蛋白)。目前有数据显示:早期 AD 患者视觉受损主要体现于视网膜和视神经的改变[17]。

2.1 AD 视网膜上的改变 视网膜改变:Park 等[18]发现 AD 小鼠视网膜上 Aβ 聚集,细胞内的 Aβ 可以减少紧密连接蛋白的含量并且通过诱导紧密连接蛋白的细胞凋亡,使得 RPE 组成的视网膜外屏障破坏,导致视网膜的缺血神经元丢失。并且低聚物淀粉样蛋白还沉积于视网膜毛细血管和静脉壁上,导致血管狭窄闭塞。Van Horssen 等[19]报道胶原纤维沉积在大脑各种血管壁上,包括大动脉、小静脉、大静脉等。视网膜血管的狭窄闭塞导致视网膜缺血神经元的丢失,通过经颅多普勒发现 AD 患者大脑流速比正常明显减慢[20]。

2.2 AD 视神经上的改变 视神经的改变:神经纤维层的缺失。随着临床检测手段的不断进步,OCT 现在已经广泛地应用于眼底检查中,OCT 测量视网膜神经纤维层厚度可以作为疾病的早期检测手段[21]。近来有研究用 OCT 发现早期 AD 患者上方的视网膜神经纤维层显著变薄,而鼻侧、颞侧、下方的厚度变化不大[17]。早在 2006 年 Iseri 等[22]研究较晚期的 AD 患者,OCT 发现他们 4 个象限都有神经纤维层的变薄。目前有部分研究认为在早期 AD 患者中视觉异常主要与视网膜细胞和视神经的功能相关,可以通过 P-ERG 和 P-VEP 进行评估。在这些患者中,可见 P-ERG 和 P-VEP 中 N_{95} 波的振幅降低和 N_{100} 的潜伏期延长,提示神经节细胞和视神经功能失调[23]。

3 PrP 在 AD 中对视神经退行性变的作用

3.1 致病作用

3.1.1 PrP 介导 Aβ 低聚物产生神经毒性作用 Aβ 是 Aβ 前体蛋白(amyloid β-protein precursor, APP)的酶解产物,由细胞分泌,在细胞基质沉淀聚积后具有很强的神经毒性作用[24],是 AD 患者脑内老年斑周边神经元变性和死亡的主要原因。已有实验数据证实,Aβ 在 AD 的发病过程中起着至关重要的作用[25]。实验通过比较 APP/PS1 双转基因 AD 鼠中 APP、Aβ 及相关凋亡因子的含量,发现 Aβ 低聚物的沉积可以活化凋亡因子,诱发视网膜的退行性病变[26]。

近来有研究报道:PrP 是 Aβ 的主要受体之一,PrPc 通过和 Aβ 蛋白相互作用介导神经毒性[27],Laurén 等[28]体外实验证实,缺乏 PrP 的 Aβ 是不能诱发损伤的。近来发现,PrP 介导 Aβ 发生突触损伤,细胞内的突触蛋白会随着外源性 PrP 量的增加而减少,而细胞内磷脂酶却大大增加,这与 PrP 感染后引起的细胞膜瓦解、突触退变和跨膜运输效率降低及细胞凋亡密切相关[29]。Chung 等[30]认为将抗 PrPc 单克隆抗体 6D11 注入 AD 模型中,可以阻止 Aβ 与 PrPc 结合,缓解突触的损伤。具体相关的作用机制有:(1)Aβ 低聚物直接绑定突触后膜上的 PrPc,激活 Fyn 信号活性导致神经元损伤[31];(2)乙酰胆碱受体、门冬氨酸受体(NMDAR)、还有一些其他胰岛素受体和 PrP 等都是 Aβ 低聚物发生毒性效应的媒介[32-33]。You 等[34]研究结果显示了 PrPc 作为 NMDAR 活性的关键调控因子。PrPc 的铜离子绑定于 NMDAR 上,甘氨酸活性增加,减少受体敏感度,病理产物大量增加,导致神经元的损伤。因此 Nygaard 等[35]认为 PrPc 可以作为治疗 AD 的又一个重要靶点。

3.1.2 PrP 106-126 肽段的神经毒性作用 过去研究认为 PrP 106-126 肽段作为 PrPsc 的模型,通过对有表达 PrPc 神经元产生毒性,而对 PrP 基因敲除的细胞无作用,肽段的作用是依赖于 PrPc 的阳性表达而存在的[36]。然而,现有研究证实,在 PrP 基因敲除的鼠中,神经节细胞仍然可以被 PrP106-126 肽段激活,释放亚硝酸盐、超氧化物和其他炎症介质[14],诱导神经元凋亡。Gong 等[14]在体内通过注射 PrP106-126 片段,发现视网膜电图上 a 波和 b 波的振幅减少,提示视网膜上光感细胞和突触末端出现功能紊乱。同时在体外实验中观察到视杆细胞和神经节细胞死亡,考虑 PrP106-126 肽段具有神经毒性。

3.2 保护作用

3.2.1 PrP 抑制 Aβ 的生成 虽然前面已经讲述了 PrP 通过作用于 Aβ 产生的一系列神经毒性作用。目前有许多数据显示,随着 PrP 表达程度增加,Aβ 的含量反而减少。PrPc 可以抑制 Aβ 的产生。Aβ 是由 APP(淀粉样前体蛋白)通过 β 分泌酶裂解而产生的[24]。在此过程中,β 分泌酶-1(BACE1)是其主要的限速酶,PrPc 通过抑制 BACE1 来抑制 Aβ 的产生,从而对神经起保护作用[37]。事实上,Aβ 和 PrP 是相互调节的,APP 被切割后剩余的残基 AICD 也可以调控 PrP 的表达,AICD 含量增多增强 PrP 的表达,PrP 负反馈调节 APP 的切割,使两者处于动态平衡中[38]。

3.2.2 细胞型 PrP 的神经保护相关机制 近来一部分研究观点指出:在 PrP 相关的退行性疾病中的神经退行性疾病的发生不是由于 PrPsc 的聚集,而是由于 PrPc 的缺失所致[39]。在体内实验中,Pan 等[12]通过光诱导光感细胞损伤模型,表明 PrP 对光感细胞具有保护作用:(1)缺乏 PrPc 的表达可以增加光损伤;(2)过度表达 PrPc 对光损伤具有保护作用,并且指出 PrPc 抗凋亡活性是通过下调 AP-1 和凋亡蛋白-1 的上游因子,通过使 JAK2、STAT1、ERK1/2 神经凋亡因子磷酸化而起作用[12]。同样的,Bounhar 等[40]也证实 PrPc 通过作用于促凋亡蛋白 Bax 和氧化应激产生抗凋亡和促神经元存活的作用[40]。PrPc 通过作用于凋亡和细胞存活的信号转导途径发挥神经保护作用,这些途径如:磷脂酰肌醇 3 激酶途径和蛋白激酶 A 途径[41]。Rial 等[6]证实过度表达 PrPc 的鼠 PrP 通过与 Aβ1-40 结合可以阻止认知功能障的出现和神经元的凋亡。PrPc 除了表达于神经元细胞外,还表达于 T 淋巴细胞和骨髓细胞中,这表明 PrPc 与机体免疫系统密切相关。Williams 等[42]研究发现在自发性视神经炎中,过度表达 PrPc 的鼠比基因敲除 PrPc 的鼠视网膜上神经节细胞数量明显增多。Nieznanski 等[43]证实重组 Prp23-231 可以干扰 Aβ1-42 的纤维原形成,低水平(0.1 ~ 1.0 pmol · L^{-1})和低分子量 PrP 可以抑制 Aβ1-42 形成低聚物和纤维缠结,阻止 Aβ1-42 的细胞毒性。此外,PrPN1 是 PrPc 经过 PrPα 裂解酶而产生的分子片段,它在 AD 中具有神经保护作用。近来有实验证实,它的 N 端与 Aβ 相结合,通过结构重构,与 Aβ 形成非定型的聚合物,弥散分布于神经系统中,抑制 Aβ 形成难溶的低聚物而沉积于脑组织中[44]。

4 展望

在 AD 发病过程中,Aβ 发挥着重要的作用。PrP 是 Aβ 的天然受体之一,在 AD 的发病过程中具有重要的作用。目前 PrP 的相关作用存在争议,但是实际上并不矛盾,由于 PrP 的特殊结构,所以它在 AD 中的作用机制也是复杂的。我们的前期研究中也证实小鼠视网膜上 PrPc 表达与年龄增长呈正相关,具有神经保护作用,而当 PrPc 增多超过某个限值时,PrPc 则产生毒性作用。正是因为 PrP 的双重作用,PrP 成为不可忽视的重要靶点,为早期诊断和早期治疗 AD 视网膜病变提供了新的思路。

参考文献

1 Swarup V, Geschwind DH. Alzheimer's disease: From big data to mechanism[J]. *Nature*, 2013, 500(7460): 34-35.
2 Chan KY, Wang W, Wu JJ, Liu L, Theodoratou E, Car J, *et al*. Epidemiology of Alzheimer's disease and other forms of dementia in China, 1990-2010: a systematic review and analysis[J]. *Lancet*, 2013, 381(9882): 2016-2023.
3 Berisha F, Feke GT, Trempe CL, McMeel JW, Schepens CL. Retinal abnormalities in early Alzheimer's disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*, 2007, 48(5): 2285-2289.
4 Tzekov R, Mullan M. Vision function abnormalities in Alzheimerr disease[J]. *Surv Ophthalmol*, 2014, 59(4): 414-433.
5 Forloni G, Sclip A, Borsello T, Balducci C. The neurodegeneration in Alzheimer disease and the prion protein[J]. *Prion*, 2013, 7(1): 60-65.
6 Rial D, Piermartiri TC, Duarte FS, Tasca CI, Walz R, Prediger RD. Overexpression of cellular prion protein (PrPc) prevents cognitive dysfunction and apoptotic neuronal cell death induced by amyloid-β (Aβ1-40) administration in mice[J]. *Neuroscience*, 2012, 215(1): 79-89.
7 Zanusso G, Liu D, Ferrari S, Hegyi I, Yin X, Aguzzi A, *et al*. Prion protein expression in different species: analysis with a panel of new mAbs[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95(15): 8812-8816.
8 Lasmezas CI. Putative functions of PrP(C)[J]. *Br Med Bull*, 2003, 66(1): 61-70.
9 Riek R, Hornemann S, Wider G, Glockshuber R, Wüthrich K. NMR characterization of the full-length recombinant murine prion protein, mPrP(23-231)[J]. *FEBS Lett*, 1997, 413(2): 282-288.
10 Millhauser GL. Copper and the prion protein: methods, structures, function, and disease[J]. *Annu Rev Phys Chem*, 2007, 58(3): 299-320.
11 Meyer RK, McKinley MP, Bowman KA, Braunfeld MB, Barry RA, Prusiner SB. Separation and properties of cellular and scrapie prion proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1986, 83(8): 2310-2314.
12 Pan KM, Baldwin M, Nguyen J, Gasset M, Serban A, Groth D, *et al*. Conversion of alpha- helices into betasheets features in the formation of the scrapie prion proteins[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1993, 90(23): 10962-10966.
13 Ferrer I, Blanco R, Carmona M, Puig B, Ribera R, Rey MJ, *et al*. Prion protei expresion in senile plaques in Alzheimer's disease[J]. *Acta Neuropathol*, 2001, 101(1): 49-56.
14 Gong J, Jellali A, Forster V, Mutterer J, Dubus E, Altrock WD, *et al*. The toxicity of the PrP106-126 prion peptide on cultured photoreceptors correlates with the prion protein distribution in the mammalian and human retina[J]. *Am J Pathol*, 2007, 170(4): 1314-1324.
15 Frigg R, Wenzel A, Samardzija M, Oesch B, Wariwoda H, Navarini AA, *et al*. The prion protein is neuroprotective against retinal degeneration *in vivo*[J]. *Exp Eye Res*, 2006, 83(6): 1350-1358.
16 Querfurth HW, LaFerla FM. Alzheimer's disease[J]. *Engl J Med*, 2010, 362(4): 329-344.
17 Sadun AA, Borchert M, DeVita E, Hinton DR, Bassi CJ. Assessment of visual impairment in patients with Alzheimer's disease[J]. *Am J Ophthalmol*, 1987, 104(2): 113-120.
18 Park SW, Kim JH, Mook-Jung I, Kim KW, Park WJ, Park KH, *et al*. Intracelluar amyloid bata alters the tight junction of retinal pigment epithelium in 5XFAD mice[J]. *Neurobiol Aging*, 2014, 35(9): 242-245.
19 van Horssen J, Wilhelmus MM, Heljasvaara R, Pihlajaniemi T, Wesseling P, deWaal RM, *et al*. Collagen XVIII: a novel heparin sulfate proteoglycan associated with vascular amyloid depositions and senile plaques in Alzheimer's disease brains[J]. *Brain Pathol*, 2002, 12(4): 456-462.
20 Ruitenberg A, den Heijer T, Bakker SL, van Swieten JC, Koudstaal PJ, Hofman A, *et al*. Cerebral hypoperfusion and clinical onset of dementia: the Rotterdam Study[J]. *Ann Neurol*, 2005, 57(6): 789-794.
21 Greenberg BM, Frohman E. Optical coherence tomography as a potential readout in clinical trials[J]. *Ther Adv Neurol Disord*, 2010, 3(3): 153-160.
22 Iseri PK, Altinañ O, Tokay T, Yüksel N. Relationship between cognitive impairment and retinal morphological and visual functional abnormalities in Alzheimer disease[J]. *J Neuroophthalmol*, 2006, 26(1): 18-24.
23 Krasodomska K, Lubiński W, Potemkowski A, Honczarenko K. Pattern electroretinogram(PERG) and pattern visual evoked potential(PVEP) in the early stages of Alzheimer's disease[J]. *Doc Ophthalmol*, 2010, 121(2): 111-121.

(下转第 97 页)

cro-bypass stent with phacoemulsification in patients with glaucoma and cataract[J]. *Ophthalmology*,2011,118(3):459-467.
24 Craven ER, Katz LJ, Wells JM, Giamporcaro JE; iStent Study Group. Cataract surgery with trabecular micro-bypass stent implantation in patients with mild-to-moderate open-angle glaucoma and cataract: two-year follow-up[J]. *J Cataract Refract Surg*,2012,38(8):1339-1345.
25 Buchacra O, Duch S, Milla E, Stirbu O. One-year analysis of the iStent trabecular microbypass in secondary glaucoma[J]. *Clin Ophthalmol*,2011,5(2):321-326.
26 Arriola-Villalobos P, Martínez JM, Díaz-Valle D, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, García-Feijoó J. Combined iStent trabecular micro-bypass stent implantation and phacoemulsification for coexistent open-angle glaucoma and cataract: a long-term study[J]. *Br J Ophthalmol*,2012,96(5):645-649.
27 Arriola-Villalobos P, Martínez JM, Díaz-Valle D, García-Vidal SE, Fernández-Pérez C, García-Sánchez J, *et al*. Mid-term evaluation of the new Glaukos iStent with phacoemulsification in coexistent open-angle glaucoma or ocular hypertension and cataract[J]. *Br J Ophthalmol*,2013,97(10):1250-1255.
28 Patel I, de Klerk TA, Au L. Manchester iStent study: early results from a prospective UK case series[J]. *Clin Exp Ophthalmol*, 2013,41(7):648-652.
29 Iordanous Y, Kent JS, Hutnik CM, Malvankar-Mehta MS. Projected cost comparison of trabectome, iStent, and endoscopic cyclophotocoagulation versus glaucoma medication in the ontario health insurance plan[J]. *J Glaucoma*,2014,23(2):112-118.
30 Bahler CK, Hann CR, Fjield T, Haffner D, Heitzmann H, Fautsch MP. Second-generation trabecular meshwork bypass stent (iStent inject) increases outflow facility in cultured human anterior segments[J]. *Am J Ophthalmol*,2012,153(6):1206-2013.
31 Singh D, Bundela R, Agarwal A, Bist HK, Satsangi SK. Goniotomy ab interno "a glaucoma filtering surgery" using the Fugo Plasma Blade[J]. *Ann Ophthalmol (Skokie)*, 2006, 38(3): 213-217.
32 Hoeh H, Ahmed II, Grisanti S, Grisanti S, Grabner G, Nguyen QH, *et al*. Early postoperative safety and surgical outcomes after implantation of a suprachoroidal micro-stent for the treatment of open-angle glaucoma concomitant with cataract surgery[J]. *J Cataract Refract Surg*,2013,39(3):431-437.
33 Saheb H, Ianchulev T, Ahmed II. Optical coherence tomography of the suprachoroid after CyPass Micro-Stent implantation for the treatment of open-angle glaucoma[J]. *Br J Ophthalmol*, 2014,98(1):19-23.
34 Melamed S, Ben Simon GJ, Goldenfel M, Simon G. Efficacy and safety of gold micro shunt implantation to supraciliary space in patients with glaucoma: a pilot study[J]. *Arch Ophthalmol*, 2009,127(3):264-269.
35 Oatts JT, Zhang Z, Tseng H, Shields MB, Sinard JH, Loewen NA. *In vitro* and *in vivo* comparison of two suprachoroidal shunts[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2013,54(8):5416-5423.
36 Ahmed IK, Jampel HD, Saheb H. Clinical outcomes for a Schlemm's canal scaffold for IOP reduction after cataract surgery in mild to moderate open angle glaucoma submitted to AGS[J]. *New York City*,2012,
37 Camras LJ, Samuelson TW, Ahmed IK, Toris CB. Hydrus aqueous implant increases outflow facility in human anterior segments[J]. *ARVO*,2011 abstract:2069.
38 Saheb H, Johnstone MA, Toris CB *et al*. A novel Schlemm's canal scaffold maintains patency of collector channel ostia in human anterior segments[J]. *Abstract Submitted to AGS (New York City)*,2012.

(上接第 **83** 页)

24 Vardy ER, Catto AJ, Hooper NM. Proteolytic mechanisms in amyloid-beta metabolism: therapeutic implications for Alzheimer's disease[J]. *Trends Mol Med*,2005,11(10):464-472.
25 Gouras GK, Willen K, Faideau M. The inside-out amyloid hypothesis and synapse pathology in Alzheimer's disease[J]. *Neurodegener Dis*,2014,13(2-3):142-146.
26 Ning A, Cui J, To E, Ashe KH, Matsubara J. Amyloid-β deposits lead to retinal degeneration in a mouse model of alzheimer disease[J]. *Invest Ophthalmol Vis Sci*,2008,49(11):5136-5143.
27 Alier K, Ma L, Yang J, Westaway D, Jhamandas JH. Abeta inhibition of ionic conductance in mouse basal forebrain neurons is dependent upon the cellular prion protein PrPC[J]. *J Neurosci*, 2011,31(45):16292-16297.
28 Laurén J, Gimbel DA, Nygaard HB, Gilbert JW, Strittmatter SM. Cellular prion protein mediates impairment of synaptic plasticity by amyloid-beta oligomers[J]. *Nature*, 2009, 457(7233): 1128-1132.
29 Bate C, Williams A. Amyloid-beta-induce synapse damage is mediated via cross-linkage of the cellular prion protein[J]. *J Biol Chem*,2011,286(44):37955-37963.
30 Chung E, Ji Y, Kascask RJ, Kascask RB, Mehta PD, Strittmatter SM, *et al* . Anti-PrPc monoclonal antibody infusion as a novel treatment for cognitive deficits in an Alzherimer,s disease model mouse[J]. *BMC Neurosci*,2011,11(130):11886-11891.
31 Um JW, Nygaard HB, Heiss JK, Kostylev MA, Stagi M, Vortmeyer A, *et al*. Alzheimer amyloid-β oligomer bound to postsynaptic prion protein activates Fyn to impair neurons[J]. *Nat Neurosci*,2012,15(9):1227-1235.
32 De Felice FG, Vieira MN, Bomfim TR, Decker H, Velasco PT, Lambert MP, *et al*. Protection of synapses against Alzheimer's-linked toxins: insulin signaling prevents the pathogenic binding of Abeta oligomers[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2009,106(6): 1971-1976.
33 Bomfim TR, Forny-Germano L, Sathler LB, Brito-Moreira J, Houzel JC, Decker H, *et al*. An anti-diabetes agent protects the mouse brain from defective insulin signaling caused by Alzheimer's disease associated Aβ oligomers[J]. *J Clin Invest*,2012, 122(4):1339-1353.
34 You H, Tsutsui S, Hameed S, Kannanayakal TJ, Chen L, Xia P, *et al*. Aβ neurotoxicity depends on interactions between copper ions, prion protein, and N-methyl-D-aspartate receptors[J]. *Proc Natl Acad Sci USA*,2012,109(5):1737-1742.
35 Nygaard HB, Strittmatter SM. Cellular prion protein mediate the toxicity of bata amyloid oligomers: implications for Alzheimer disease[J]. *Arch Neurol*,2009,66(11):1325-1328.
36 Brown DR, Schmidt B, Kretzschmar HA. Role of microglia and host prion protein in neurotoxicity of a prion protein fragment[J]. *Nature*,1996,380(6572):345-347.
37 Kellett KA, Hooper NM, Prion protein and Alzheimer disease[J]. *Prion*,2009,3(4):190-194.
38 Vincent B, Sunyach C, Orzechowski HD, St George-Hyslop P, Checler F. p53-dependent transcriptional control of cellular prion by presenilins[J]. *J Neurosci*,2009,29(20):6752-6760.
39 Harris DA, True HL. New insights into prion structure and toxicity[J]. *Neuron*,2006,50(3):353-357.
40 Bounhar Y, Zhang Y, Gooyer C, Leblance A. Prion protein protects human neurons against Bax-mediated apoptosis[J]. *J Biol Chem*,2001,276(42):39145-39149.
41 Chiarini LB, Freitas AR, Zanata SM, Brentani RR, Martins VR, Linden R. Cellular prion protein transduces neuroprotective signals[J]. *EMBO J*,2002,21(13):3317-3326.
42 Williams SK, Fairless R, Weise J, Kalinke U, Schulz-Schaeffer W, Diem R. Neuroprotective effects of the cellular prion protein in autoimmune optic neuritis[J]. *Am J Pathol*,2011,178(6): 2823-2831.
43 Nieznanski K, Choi JK, Chen S, Surewicz K, Surewicz WK. Soluble prion protein inhibits amyloid-β(Aβ) fibrillization and toxicity[J]. *J Biol Chem*,2012,287(40):33104-33108.
44 Béland M, Bédard M, Tremblay G, Lavigne P, Roucou X. Abinduces its own prion protein N-terminal fragment(PrPN1) emediated neutralization in amorphous aggregates[J]. *Neurobiol Aging*,2014,35(7):1534-1548.