

Alzheimer 病研究进展

—— β 淀粉样蛋白学说与主要防治策略

周慧芳 薛冰 王晓民*

北京大学神经科学研究所, 北京 100083

摘要 Alzheimer 病(AD)是严重危及中老年人身心健康的中枢神经系统退变性疾病, 目前对其发病机制的认识以淀粉样蛋白学说占主导地位. 该学说认为淀粉样蛋白(β -amyloid, A β)沉积是 AD 发病的中心环节; 减少 A β 沉积或清除已形成的淀粉样蛋白斑块的措施可以预防和治疗 AD. 淀粉样蛋白形成主要受遗传因素和环境因素影响. 淀粉样蛋白基因突变引起 A β 生成增加, 早老蛋白基因突变除了使 A β 生成增加外, 还影响细胞内信号传导, 使细胞易于凋亡. ApoE ϵ_4 是 AD 发病的遗传学危险因素. 认识到淀粉样蛋白沉积在 AD 发病中的关键作用后, 人们设计了一系列策略预防淀粉样蛋白沉积, 并清除已形成的斑块以防治 AD. 综述了淀粉样蛋白沉积的影响因素和干预 A β 沉积措施的研究进展.

关键词 Alzheimer 病 老年斑 β -淀粉样蛋白 载脂蛋白 E 早老蛋白

Alzheimer 病(AD)是一种发病率最高、危害最大的中枢神经系统退变性疾病, 临床上首先表现为近期记忆力降低, 继而表现持续性智能衰退, 失语, 判断推理能力丧失, 以及运动功能障碍等. AD 主要的神经系统病理改变为: 神经细胞之间形成大量老年斑和神经细胞内出现神经原纤维缠结. 典型的老年斑核心聚集着许多直径为 8 nm 左右的淀粉样蛋白丝, 周围有营养不良的神经突起, 激活的星形胶质细胞和小胶质细胞围绕, 形成致密的纤维斑块. 老年斑的主要成分是 β 淀粉样蛋白; 神经原纤维缠结由许多互相缠绕的细丝形成的成对螺旋状结构组成, 其主要成分是过度磷酸化的 Tau 蛋白. 这些病变主要发生于海马和新皮层, 病变的发展最后导致神经细胞死亡和皮层萎缩. AD 多在 60 岁以上发病, 在 65 岁以上的人群里, 中重度 AD 的发病率为 5%, 而在 80 岁以上的人群中发病率高达 20%. 随着我国人口渐趋老龄化, AD 的发病率不断提高, 弄清 AD 的发病机制, 寻找有效的防治措施, 对提高老年人的生活质量, 减轻家庭及社会的负担具有非常重要的意义.

随着对神经系统退变性疾病发病机制研究的不断深入, 人们注意到这类疾病都涉及蛋白质异常沉积^[1], 如 Parkinson 病为 α -synuclein 沉积, 形成 Lewy 小体; 家族性肌萎缩性侧索硬化伴有超氧化物歧化酶沉积, Creutzfeld-Jacob 病伴修饰的朊病毒蛋白沉积, Huntington 病可见核内蛋白质沉积, Pick 病伴 Pick 小体形成. 对 AD 来说即为 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白沉积. 通过免疫注射清除 β 淀粉样蛋白斑块后, 与 AD 相关的神经系统病变可以修复. 这一事实为 β 淀粉样蛋白学说(见图 1)提供了有力的证据. β 淀粉样蛋白学说的其他证据包括: 21 三体综合症患者由于 A β 产生过多, 早期即可出现 AD 样神经系统病变^[2], 其年轻患者唯一的神经系统病变为弥漫性 A β 沉积, 说明淀粉样蛋白沉积可能是最早神经病理学改变; 通过一些措施清除淀粉样蛋白后, 神经系统病变如神经元皱缩、小胶质细胞激活可以逆转^[3]. 这些证据说明淀粉样蛋白沉积是 AD 发病的中心环节. 因此, 弄清淀粉样蛋白的形成机制及影响因素, 即可设计一些方案防止淀粉样蛋白沉积, 并清除已形成的斑块, 以预防和治疗 AD.

断深入, 人们注意到这类疾病都涉及蛋白质异常沉积^[1], 如 Parkinson 病为 α -synuclein 沉积, 形成 Lewy 小体; 家族性肌萎缩性侧索硬化伴有超氧化物歧化酶沉积, Creutzfeld-Jacob 病伴修饰的朊病毒蛋白沉积, Huntington 病可见核内蛋白质沉积, Pick 病伴 Pick 小体形成. 对 AD 来说即为 β 淀粉样蛋白和 Tau 蛋白沉积. 通过免疫注射清除 β 淀粉样蛋白斑块后, 与 AD 相关的神经系统病变可以修复. 这一事实为 β 淀粉样蛋白学说(见图 1)提供了有力的证据. β 淀粉样蛋白学说的其他证据包括: 21 三体综合症患者由于 A β 产生过多, 早期即可出现 AD 样神经系统病变^[2], 其年轻患者唯一的神经系统病变为弥漫性 A β 沉积, 说明淀粉样蛋白沉积可能是最早神经病理学改变; 通过一些措施清除淀粉样蛋白后, 神经系统病变如神经元皱缩、小胶质细胞激活可以逆转^[3]. 这些证据说明淀粉样蛋白沉积是 AD 发病的中心环节. 因此, 弄清淀粉样蛋白的形成机制及影响因素, 即可设计一些方案防止淀粉样蛋白沉积, 并清除已形成的斑块, 以预防和治疗 AD.

2002-08-14 收稿, 2002-09-09 收修稿

* 联系人, E-mail: xmwang@bjmu.edu.cn

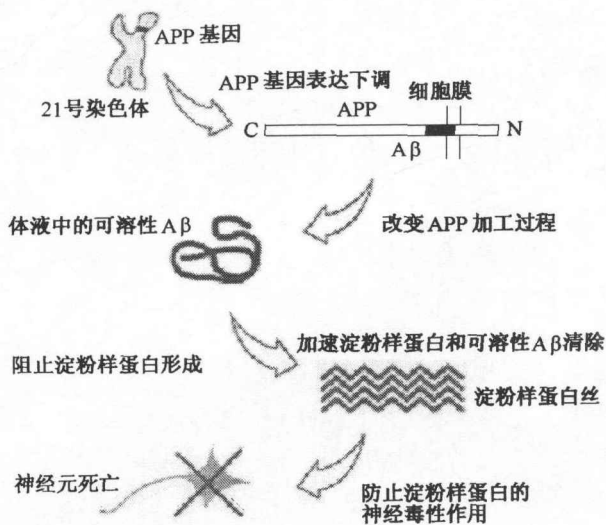


图1 淀粉样蛋白形成学说及防治措施^[1]

1 淀粉样蛋白的形成机制及影响因素

淀粉样蛋白的主要成分是 A β . A β 是淀粉样蛋白前体 (APP) 经过分泌酶切割后的产物, 由 40 (A β 1-40) 或 42~43 (A β 1-42, 43) 个氨基酸组成. A β 存在于脑脊液和血浆中, 是健康人体液的正常组成成分. 几乎所有的细胞均可产生低水平的 A β 1-40, 与沉积于淀粉样蛋白中的多肽完全相同. A β 毒性作用的产生与两个因素有关: (1) A β 数量增多. A β 1-40 或 A β 1-42 产生过多, 是引起 AD 的主要病因. 如 21 三体综合征或由 APP 基因突变引起的家族性 AD, 都是由于 A β 产生过多引起的. 另外, 可溶性 A β 清除减少也能使 A β 局部浓度升高, 最后导致 A β 聚集, 斑块形成. (2) A β 聚集程度增高. 可溶性 A β 是相对无毒的, 一旦聚集为淀粉样蛋白斑块后就会引起神经系统退行性变. 聚集的 A β 对体外培养的细胞具有毒性作用, 将聚集的 A β 注入啮齿类或灵长类动物脑中, 可引起 AD 样神经系统病变^[4]. A β 聚集的反应动力学研究表明, A β 聚集至少需要两个步骤: 核心形成和聚集体扩大. 核心形成是指许多肽链单体互相集合形成致密的核心, 这是 A β 聚集的限速步骤. A β 1-42 具有较强的自我聚集能力, 是核心的主要成分. 核心形成后, 肽链单体陆续加入使聚集体不断扩大, 聚集体扩大的速度取决于 A β 的浓度. 研究显示 A β 的空间构型明显影响其聚集能力, 当其二级结构以 α 螺旋为主时, 聚集较慢; 而以 β 折叠为主时, 聚集较快^[5]. 所以, 淀粉样蛋白形成的核心事件是 A β 的二级结构由 α 螺旋

向 β 折叠的转化. 这一转化由几种不同因素催化, 如金属离子 (Al³⁺, Zn²⁺)、病理性分子伴侣 (载脂蛋白 E, 淀粉样蛋白 P 组分)、pH 值改变、氧化应激、A β 浓度升高等.

淀粉样蛋白形成受许多因素影响, 其中遗传和免疫因素的研究由于进展很快而备受瞩目. 本文将重点讨论这两种因素对淀粉样蛋白形成的影响.

1.1 遗传因素

影响淀粉样蛋白形成的遗传因素中, 目前研究最多的是 APP 基因、早老蛋白 (presenilin, PS) 基因、载脂蛋白 E (apolipoprotein E, Apo E) 基因. 这些基因的改变均可对 APP 加工过程和 A β 生成量产生影响.

APP 基因位于第 21 号染色体, 有 19 个外显子, 由于 mRNA 剪切方式不同, 翻译出几种不同的蛋白质, 长度介于 695~770 个氨基酸之间. APP 是一种跨膜的单链糖蛋白, A β 结构域起始于细胞膜外侧, 终止于跨膜区. APP 半衰期很短, 它通过两条通路代谢. α 通路: 在 APP 687 与 688 氨基酸残基之间切断 (α 分泌酶加工过程), 然后在 712 氨基酸残基处将 C 末端切除 (γ 分泌酶加工过程). α 通路产生 A β 17-42, 同时释放 APP 氨基末端 671 个氨基酸构成的可溶性多肽 (soluble NH₂-terminal ectodomain of APP, α -sAPP), 这一多肽具有神经营养和神经保护作用. β 通路: 在 APP 671 与 672 残基之间切断 (β 分泌酶加工过程), 然后进行 γ 分泌酶加工过程. γ 分泌酶的酶切位点在 APP 分子的跨膜区, 其剪切位点至关重要. 如果剪切发生于 712 和 713 位氨基酸之间, 会形成 A β 1-40, 如果发生于 714 位氨基酸会形成 A β 1-42, 43^[6].

约 2%~3% 早期发病的家族性 AD 与 APP 基因突变有关, APP 基因突变会使 APP 加工过程发生改变 (表 1), 形成更多 A β 1-42^[7]. 此外, 突变的 APP 可直接与 G₀ 蛋白相互作用, 引起细胞凋亡.

表 1 APP 突变对 A β 生成量的影响

突变类型	生物化学改变	对 A β 生成量的影响
21 三体	APP 生成量增加	A β 1-40, A β 1-42, 43 \uparrow
APP670/671	β 分泌酶活性增强	A β 1-40, A β 1-42, 43 \uparrow
APP692	α 分泌酶活性下降	A β 1-42, 43 \uparrow
APP716	γ 分泌酶切割位点改变	A β 1-42, 43 \uparrow
APP717	γ 分泌酶切割位点改变	A β 1-42, 43 \uparrow

PS1 基因位于 14 号染色体, 约 40% 早期发病的家族性 AD 与 PS1 基因突变有关, PS2 基因位于

1号染色体,其突变率较低,只有1%。PS1和PS2编码的蛋白有63%的同源性,两种蛋白均为膜结合蛋白质,结构与G蛋白相似,有8个跨膜区,N-末端和C-末端在胞浆内^[8],PS1和PS2蛋白在跨膜区高度同源,PS蛋白在大部分系统中的加工方式都是在第九外显子编码区水解,形成一个25ku的N-末端片段和一个19ku的C-末端片段^[9,10]。PS可能与其他蛋白发生相互作用形成功能复合体后,参与几种蛋白质(包括APP)跨膜区的水解作用。

PS基因突变可产生两方面的影响:细胞内信号传导紊乱和A β 生成量增加^[11]。转染突变PS基因的细胞和过表达PS基因的细胞容易发生凋亡,PS1可能作为激酶和磷酸化酶的锚定蛋白参与调节JNK通路,PS2直接参与Fas介导的细胞凋亡^[12]。

ApoE在血浆胆固醇运输和神经元修复过程中起重要作用。编码ApoE的基因位于第19号染色体,有3种不同的等位基因 ϵ_2 , ϵ_3 , ϵ_4 。三者之间的不同组合形成6种基因型。其中ApoE ϵ_4 是AD发病的遗传学危险因素, ϵ_4 携带者发病率提高,发病年龄提前。在脑中ApoE mRNA主要存在于神经胶质细胞,如:星形胶质细胞、小胶质细胞。ApoE合成后,通过神经元上的相应受体摄取入神经元内。迄今为止,已发现脑中有几种ApoE受体,包括低密度脂蛋白(LDL)受体、LDL受体相关蛋白(LRP)、极低密度脂蛋白(VLDL)受体和apoE R2/LR8B。ApoE可能通过如下机制影响AD发生:ApoE参与清除神经元损伤后遗留的碎片;通过LRP介导影响突触生长;在体外,可影响ApoE-Tau蛋白复合体形成;影响A β 的聚集能力;ApoE与A β 形成复合体后,通过LRP吞噬和清除。由于ApoE不同表型与A β ,LRP亲和力不同,故影响A β 清除和形成老年斑的数量^[13]。

1.2 免疫因素

免疫系统参与了APP的产生,淀粉样蛋白的形成与清除,神经细胞死亡等过程。

细胞因子影响APP的产生和代谢。白介素-1(IL-1)可刺激APP合成,并促进APP裂解形成A β 。转化生长因子 β (TGF- β)诱导细胞A β 聚集,启动和促进淀粉样蛋白形成。 γ -干扰素(INF- γ)阻止分泌型APP产生。单独的肿瘤坏死因子- α (TNF- α)不影响APP的产生和代谢,但它和INF- γ 结合后可诱导APP的转录和翻译,使APP释放增多,并在培养基上出现A β 。这些变化在加入细胞因子刺激后24h

最为明显,此后,细胞内APP含量增加,但由于细胞因子对APP糖基化的阻断作用使APP释放减少。这些资料说明细胞因子对APP代谢的影响是非常复杂的,许多细胞因子可产生协同作用。

补体如C1q, C3d, C4d, C5和AD患者脑中A β 沉积密切相关。这些补体可激活C5b-C9(膜破坏单元),C5b-C9聚集于细胞膜,引起细胞膜破裂和神经元死亡。除了潜在的神经毒性作用外,C1q还可与A β 结合,诱导A β 聚集,增加其细胞毒性。

除APP产生和淀粉样蛋白形成外,免疫系统参与了淀粉样蛋白的清除。小胶质细胞、巨噬细胞和树突状细胞都可以吞噬淀粉样蛋白,淀粉样蛋白在其中加工后,抗原通过MHC分子的互相识别,递呈到Th细胞,激活的Th细胞一方面协助B细胞产生特异性抗体,抗体与可溶性A β 结合后,促进其降解;另一方面活化特异性Tc细胞,Tc细胞通过血脑屏障进入脑组织,杀灭形成淀粉样蛋白过多的细胞。在AD患者,上述针对A β 的特异性免疫反应受损。经A β 刺激后,外周血T细胞出现免疫耐受,不发生增殖,因此器官不能避免淀粉样蛋白聚集和由此产生的毒性作用。

A β 沉积可刺激小胶质细胞激活。激活的小胶质细胞膜表面表达A型吞噬清除受体,A β 与该受体结合后,被小胶质细胞吞噬清除。此外,激活的小胶质细胞可分泌非基质金属蛋白酶降解A β ^[14]。但由于清除和降解速度低于A β 的沉积速度,淀粉样蛋白斑块持续存在,斑块周围的小胶质细胞处于一种持续激活的状态,分泌大量具有细胞毒性的物质,如蛋白溶解酶、促炎因子、补体、活性氧代谢产物和一氧化氮等发挥神经毒性作用。抑制小胶质细胞激活的药物对神经元具有保护作用^[15]。

总之,获得性的针对A β 的特异性免疫反应,可清除A β ,防止A β 沉积,从而对中枢神经系统产生保护作用。AD患者识别和清除A β 的能力下降,使AD患者脑中小胶质细胞持续异常激活,分泌大量细胞毒性物质,参与了神经元的损伤。

2 减少淀粉样蛋白沉积的措施

认识到淀粉样蛋白沉积在AD发病中所起的关键作用之后,人们据此设计了一系列措施防止淀粉样蛋白的负面影响,这些措施的优点在于通过矫正或阻止引起AD的核心病变,改变疾病的进程甚至防止疾病发生。

从淀粉样蛋白的形成过程可见,如下因素影响 $A\beta$ 的毒性作用: $A\beta$ 的数量、 $A\beta$ 聚集状态和淀粉样蛋白斑块激活的非特异性免疫反应.因此防止淀粉样蛋白毒性作用的措施主要有:减少 $A\beta$ 生成;稳定 $A\beta$ 空间结构以防止 $A\beta$ 聚集;抑制淀粉样蛋白沉积引起的非特异性炎症反应对神经元的继发性损伤.

2.1 减少 $A\beta$ 生成

$A\beta$ 是APP经 β 通路代谢的产物,而 β 通路由 β 分泌酶激活所启动.据此设计一种药物来抑制 β 分泌酶的活性,即可减少 $A\beta$ 生成,使更多APP通过 α 通路代谢,形成具有神经保护作用的 α -sAPP.这一思路已用于治疗AD药物的筛选^[16].

2.2 稳定 $A\beta$ 的空间构型以防 $A\beta$ 沉积

淀粉样蛋白形成是由于蛋白质空间结构的改变,以 α 螺旋为主的可溶性多肽链转化为以 β 折叠为主的多肽链,构型改变后的单体通过疏水区互相作用而聚集.疏水区对诱导单体之间互相作用以形成聚合物非常重要.因此可合成一种与 $A\beta$ 同源的短肽,它可通过与 $A\beta$ 的疏水区相互作用而发生特异性结合,以稳定 $A\beta$ 正常空间构型,这种短肽叫干扰 β 折叠肽.

干扰 β 折叠肽在体外可阻止多肽链转变为 β 折叠,并可溶解已形成的纤维,防止 $A\beta$ 聚集导致的神经元坏死.在鼠脑内注射 $A\beta_{1-42}$ 诱导淀粉样蛋白形成的同时注射干扰 β 折叠肽,会减少脑内 $A\beta$ 沉积,完全阻断淀粉样蛋白丝形成,这是第一个证实一种复合物在活体可阻止淀粉样蛋白沉积的实验^[1].

2.3 抑制淀粉样蛋白沉积所致的非特异性免疫反应

使用非甾体类抗炎药物的风湿性关节炎或其他疾病患者,AD发病率比未经治疗的对照组高,说明非特异性的炎症因子与淀粉样斑块的成熟和病变范围扩大有关.近来研究发现,非甾体类抗炎药可抑制转录因子NF- κ B的活性,减少小胶质细胞合成和分泌促炎因子,从而发挥神经保护作用.除了这种非特异性的抗炎治疗外,选择性地激活针对 $A\beta$ 的特异性免疫反应可减少淀粉样蛋白形成,是预防AD以及其他与淀粉样蛋白形成过多有关的疾病的一种新措施.激活 $A\beta$ 特异性免疫反应的方法有:通过适当的免疫注射使 CD^{4+} T细胞数量增多;将

Th_1 细胞活性转化为 Th_2 细胞活性;通过免疫疫苗激活特异性免疫反应.

2.4 免疫注射

用合成的纤维性 $A\beta$ 免疫转基因鼠,会阻止甚至逆转斑块形成和神经元死亡.在斑块形成之前给转基因鼠注入 $A\beta$,发现鼠血液循环中出现高水平的 $A\beta$ 抗体,鼠脑中不形成斑块,也不发生与斑块形成有关的神经系统病变.如果给脑中已形成斑块的老年鼠进行 $A\beta$ 免疫注射,老年鼠血液中 $A\beta$ 抗体滴度同样升高,几个月后,斑块大部分消失,与斑块形成有关的神经系统病变明显减轻^[17].在鼠脑中发现了免疫反应证据:残存的淀粉样蛋白斑块中有IgG存在,脑内清除免疫复合物的小胶质细胞中充满了淀粉样蛋白.残存斑块中抗体的存在说明抗体顺利通过了血脑屏障^[3].

免疫注射疗法的作用原理可能如下: $A\beta$ 抗体可作为一种人工分子伴侣,它与 $A\beta$ 结合后可阻止 $A\beta$ 变为 β 折叠构象;外周的 $A\beta$ 可以通过血脑屏障,使中枢神经系统 $A\beta$ 浓度升高,从而促进淀粉样蛋白形成, $A\beta$ 与抗体结合后可阻止外周 $A\beta$ 通过血脑屏障;抗 $A\beta$ 抗体和 $A\beta$ 结合形成的免疫复合物,通过由Fc受体介导的信号传导,激活小胶质细胞清除 $A\beta$ ^[18].

在推广这一治疗措施之前必须解决如下问题: $A\beta$ 前体在许多细胞中均存在,免疫注射是否会在外周产生有害的自身免疫反应?在实验鼠 $A\beta$ 抗体必须达到很高浓度才能发挥作用,给人注入 $A\beta$ 后,能否形成足够的抗体?是否会因免疫耐受作用阻止抗体产生?鼠的生理特征与人并不相同,抗体能否通过人的血脑屏障直接与斑块结合?人脑中的淀粉样蛋白是否和鼠脑中的淀粉样蛋白一样容易清除?清除斑块后,能否阻止脑细胞进一步变性,损伤的脑细胞能否修复^[19]?

3 展望

为了搞清楚AD患者脑中淀粉样蛋白的形成机制及影响因素,并进一步采取措施防止淀粉样蛋白形成,仍需要做大量艰苦的工作.今后的研究热点可能会集中在以下几个方面:(i)识别、分离、纯化 α , β , γ 分泌酶,选择性地激活 α 分泌酶,同时抑制 β 分泌酶的活性,使更多APP通过 α 通路代谢为具有神经保护作用的 α -sAPP,减少 $A\beta$ 的产量.(ii)加速可溶性 $A\beta$ 的清除.在采取这一措施之前,

必须搞清 APP 和 A β 的生理功能, 以免产生严重的副作用. 清除可溶性 A β 的措施包括合成 A β 1-40 和 A β 1-42 抗体, 它们与相应抗原结合后, 加速抗原清除; 激活 A β 特异性的 Tc 细胞, 以杀灭合成 A β 过多的细胞. (iii) 阻止 A β 空间结构的改变, 稳定 A β 的正常空间构型, 防止其转变为以 β 折叠为主的空间构型. (iv) 阐明 A β 免疫疫苗阻止 A β 聚集和清除已形成的淀粉样蛋白斑块的机制, 以探讨将这一防治措施应用于人的可行性.

参 考 文 献

- 1 Soto C. Plaque busters: Strategies to inhibit amyloid formation in Alzheimer's disease. *Mol Med Today*, 1999, 5: 343
- 2 Hardy J, et al. Amyloid deposition as the central event in the aetiology of Alzheimer's disease. *Trends Pharmacol Sci*, 1991, 12: 383
- 3 Seubert P, et al. Isolation and quantification of soluble Alzheimer's beta-peptide from biological fluids. *Nature*, 1992, 359: 325
- 4 Soto C, et al. Structural determinants of the Alzheimer's amyloid beta-peptide. *J Neurochem*, 1994, 63: 1191
- 5 Soto C, et al. The conformation of Alzheimer's beta peptide determines the rate of amyloid formation and its resistance to proteolysis. *Biochem J*, 1996, 314: 701
- 6 Wagner S L, et al. Modulation of amyloid beta protein precursor processing as a means of retarding progression of Alzheimer's disease. *J Clin Invest*, 1999, 104: 1329
- 7 Li X, et al. Membrane topology of the *C. elegans* SEL-12 presenilin. *Neuron*, 1996, 17: 1015
- 8 Levitan D, et al. Facilitation of lin-12-mediated signalling by sel-12, a *Caenorhabditis elegans* S182 Alzheimer's disease gene. *Nature*, 1995, 377: 351
- 9 Thinakaran G, et al. Endoproteolysis of presenilin 1 and accumulation of processed derivatives *in vivo*. *Neuron*, 1996, 17: 181
- 10 Yu G, et al. Nicastrin modulates presenilin-mediated notch/glp-1 signal transduction and betaAPP processing. *Nature*, 2000, 407: 48
- 11 Bothwell M, et al. Alzheimer's disease: Neurodevelopment converges with neurodegeneration. *Cell*, 2000, 102: 271
- 12 Wyss-Coray T, et al. Amyloidogenic role of cytokine TGF-beta1 in transgenic mice and in Alzheimer's disease. *Nature*, 1997, 389: 603
- 13 Abraham R, et al. Modulation of immunogenicity and antigenicity of proteins by maleylation to target scavenger receptors on macrophages. *J Immunol*, 1995, 154: 1
- 14 McGeer PL, et al. Microglia in degenerative neurological disease. *Glia*, 1993, 7: 84
- 15 Banati R B, et al. Cytotoxicity of microglia. *Glia*, 1993, 7: 111
- 16 Payami H, et al. Apolipoprotein E genotype and Alzheimer's disease. *Lancet*, 1993, 342: 738
- 17 Schenk D, et al. Immunization with amyloid-beta attenuates Alzheimer-disease-like pathology in the PDAPP mouse. *Nature*, 1999, 400: 173
- 18 George-Hyslop P H, et al. Alzheimer's disease. Antibody clears senile plaques. *Nature*, 1999, 400: 116
- 19 Duff K. Curing amyloidosis: Will it work in humans? *Trends Neurosci*, 1999, 22: 485