

PRACE POGLĄDOWE

Adv Clin Exp Med 2004, 13, 4, 669–676
ISSN 1230-025X

ARTUR JURCZYSZYN, ALEKSANDER B. SKOTNICKI

Postępy w badaniach nad molekularną patogenezą amyloidozy oraz implikacje kliniczne

Progress in Research on the Molecular Basis of Amyloidosis Pathogenesis and Its Clinical Implications

Katedra i Klinika Hematologii CM UJ w Krakowie

Streszczenie

Amyloidozy są grupą chorób, w których ważną rolę odgrywa nieprawidłowe fałdowanie białek pozakomórkowych. Ten dynamiczny proces, występujący równolegle lub alternatywnie do fałdowania fizjologicznego, generuje nierozpuszczalne, toksyczne agregaty białkowe odkładane w tkankach w postaci białka włóknikowego. Złogi amyloidu identyfikuje się na podstawie dwułamności w kolorze zielonego jabłka w mikroskopie polaryzacyjnym po wybarwieniu czerwieńią Kongo oraz obecności sztywnych włókienek o średnicy 7,5–10 nm w mikroskopii elektronowej. Dwie najczęstsze formy amyloidozy układowej to amyloidoza łańcuchów lekkich o częstości występowania w krajach zachodnich około 1 przypadek na 100 000 osobolat oraz amyloidoza odczynowa, której przyczyną są przewlekłe choroby zapalne (np. reumatoidalne zapalenie stawów i przewlekłe zakażenia). Amyloidoza wrodzona jest zespołem zaburzeń, ale ciągle odkrywa się nowe typy choroby, dlatego rozpoznanie choroby jest bardzo trudne. Złogi amyloidu w tkance mózgowej leżą u podłoża choroby Alzheimer'a. Około milion dializowanych pacjentów jest obciążonych ryzykiem amyloidozy objawowej. W artykule przedstawiono klasyfikację, epidemiologię, patogenezę, molekularne mechanizmy choroby i rokowanie, szczególnie w odniesieniu do dwóch najczęstszych typów: amyloidozy łańcuchów lekkich immunoglobulin i rodzinnej amyloidozy transtyretynowej (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 669–676).

Słowa kluczowe: amyloidoza, patogenezę, łańcuchy lekkie, rodzinna amyloidoza transtyretynowa, choroba Alzheimer'a.

Abstract

The amyloidoses constitute a large group of diseases in which misfolding of extracellular protein has a prominent role. This dynamic process, which occurs in parallel with or as an alternative to physiologic folding, generates insoluble, toxic protein aggregates that are deposited in tissues in bundles of fibrillar protein. These amyloid deposits are identified on the basis of their green-apple birefringence under a polarized light microscope after staining with Congo red and the presence of rigid fibrils 7.5–10 nm in diameter on electron microscopy. The two most common forms of systemic amyloidoses are light-chain (AL) amyloidosis, with an incidence of approximately 1 case per 100 000 person-years in Western countries and reactive amyloidosis due to chronic inflammatory (e.g., rheumatoid arthritis and chronic infections). Hereditary amyloidosis is an ever-expanding group of disorders that pose difficult diagnostic problems. The deposition of amyloid in brain tissue underlies Alzheimer's disease, which affects millions of people worldwide. The approximately 1 million patients who are receiving dialysis worldwide are at risk for symptomatic amyloidosis. In this article the authors present the classification, epidemiology, pathogenesis, molecular mechanisms and prognosis of amyloidosis, particularly the two most common types: light-chain -AL and familial transthyretin-associated - ATTR (*Adv Clin Exp Med* 2004, 13, 4, 669–676).

Key words: amyloidosis, pathogenesis, light-chain, familial transthyretin-associated, Alzheimer's disease.

Amyloidoza nie jest pojedynczą jednostką chorobową, ale określeniem dla schorzeń mających wspólną cechę: pozakomórkowe złogi patologicznych, nierozpuszczalnych białek włókniko-

wych, które odkładają się w jednym lub wielu tkankach i narządach. Rzadko amyloid jest położony wewnątrzkomórkowo, np. w patologicznych plazmocytach. W połowie XIX w. Virchow zapro-

ponował określenie amyloid, oznaczające skrobiopodobny materiał do opisanie nieprawidłowej struktury pozakomórkowej obserwowanej w badaniu sekcyjnym w wątrobie [1]. Następnie odkryto, iż amyloidy wiążą czerwień Kongo, dając w świetle przechodzącym kolor czerwony oraz kolor zielonego jabłka podczas oglądania w świetle spolaryzowanym. Ponad sto lat po obserwacjach Virchowa opisano włókienkową naturę amyloidu na podstawie mikroskopii elektronowej i zidentyfikowano charakterystyczną konfigurację beta-harmonijki [2]. Wykazano również, iż włókienka amyloidowe w pierwotnej amyloidozie są fragmentami łańcuchów lekkich immunoglobulin [3]. Następnie odkryto, iż w skrobiawicy wtórnej i rodzinnej różne białka tworzą włókienka amyloidowe [4], co otworzyło drogę optymalnym sposobom leczenia.

Klasyfikacja i epidemiologia

Nowoczesna klasyfikacja amyloidozy opiera się na naturze białek prekursorowych formujących złogi włókienkowe [5]. Te białka osocza są różnorodne i niespokrewnione, ale wszystkie wytwarzają złogi amyloidu o wspólnej strukturze. Dotychczas uznano co najmniej 21 różnych białek za czynniki przyczynowe odmiennych postaci amyloidozy [6] (tab. 1). Mimo że mają różnorodną budowę i funkcje, mogą generować morfologicznie zbliżone włókienka amyloidowe. Istota amyloidozy leży w zdolności tych białek do przyjmowania więcej niż jednej konformacji – cechy, która warunkuje przydomek białek – kameleonów [7].

Epidemiologia skrobiawicy jest trudna do dokładnego określenia, ponieważ choroba często pozostaje nierozpoznana lub rozpoznana niewłaściwie. Zapadalność na amyloidozę łańcuchów lekkich (AL) szacuje się na około 5,1–12,8 na milion osób, co oznacza, że np. w USA stwierdza się w przybliżeniu 1275–3200 nowych przypadków [8]. Zapadalność na amyloidozę transtyretynową (ATTR) jest nieznaną, ale jest mniej rozpowszechniona niż skrobiawica AL (10–20% liczby przypadków amyloidozy AL).

Patogeneza

Końcowym etapem amyloidozy jest wytwarzanie włókienek amyloidu w macierzy pozakomórkowej. Proces, w którym białka prekursorowe przechodzą we włókienka, ma charakter wieloczynnikowy i różni się między poszczególnymi typami amyloidu.

Amyloidozy rodzinne są grupą chorób dziedzicznych autosomalnie dominująco, w których

zmutowane białka tworzą włókienka amyloidu. Proces ten rozpoczyna się zazwyczaj w średnim wieku [9]. Najczęstszą postacią wywołuje zmutowana transtyretyna (ATTR), ale mutacje apolipoproteiny A-I, gelsoliny, fibrynogenu A α i lizozymu również prowadzą do amyloidozy [9].

Transtyretyna to białko transportowe dla tyrosyny, wiążące także retinol. Wytwarzana jest głównie w wątrobie oraz w splotach naczyńkowych mózgu [10].

Zmiany struktury transtyretyny są wynikiem punktowych mutacji zmieniających jedną resztę aminokwasową. Opisano ponad 50 mutacji. Najczęściej występuje zmiana metioniny w walinę w pozycji 30 (Met 30) i alaniny w treoninę w pozycji 60 (Ala 60). Mutacja Met 30 występuje we wszystkich rasach i grupach etnicznych, mutacja Ala 60 występuje natomiast u Anglików i osób pochodzenia irlandzkiego [10].

W amyloidozie ATTR prawidłowa transtyretyna jest białkiem tetramerycznym, złożonym z czterech identycznych podjednostek [11]. Wrodzony, niestabilny wariant monomerów, powstały w wyniku substytucji aminokwasów, może doprowadzać do strącania się białka w warunkach prowokacji bodźcami fizycznymi i chemicznymi [12].

Zauważono istotną rolę starzenia się organizmu w tworzeniu włókienek amyloidowych. Pacjenci z wariantem transtyretyny nie mają objawów klinicznych choroby aż do osiągnięcia wieku średniego, mimo że jest obecna nieprawidłowa transtyretyna. Gdy tylko wystąpią objawy kliniczne, progresja choroby jest zazwyczaj szybka, co sugeruje istnienie związanego z wiekiem czynnika spustowego. Innym dowodem, że amyloidozę jest chorobą charakterystyczną dla ludzi w podeszłym wieku, jest starcza amyloidozę sercowa, której przyczyną jest odkładanie się włókienek wywodzących się z prawidłowej transtyretyny.

W amyloidozie potencjalnie patogenne, nieprawidłowo sfałdowane białka mogą się tworzyć różnorodnie. Białko może mieć wewnętrzną skłonność do nabywania konformacji patologicznej, co objawia się z wiekiem lub przy przewlekłych dużych stężeniach w surowicy (np. β_2 -mikroglobulina u chorych dializowanych) [14]. Innym mechanizmem jest zastąpienie pojedynczego aminokwasu w białku, występujące w dziedzicznych postaciach choroby [15]. Trzecim mechanizmem jest proteolityczna przebudowa prekursora białkowego, jak w przypadku białka prekursorowego β -amyloidu (APP) w chorobie Alzheimera [16]. Mechanizmy te mogą zachodzić niezależnie lub we wzajemnym powiązaniu. Obok wewnętrznego potencjału amyloidogennego białka patogenicznego, również inne czynniki mogą synergicznie brać udział w odkładaniu amyloidu. Na przykład prekursor białkowy

Tabela 1. Białka amyloidowe i ich prekursor***Table 1.** Amyloid proteins and their precursors*

Białko amyloidowe (Amyloid protein)	Prekursor (Precursor)	Umiejscowienie (Localization)	Typ (Type)	Zespół lub zajęte tkanki (Diseases)
A β	prekursor białkowy A β	miejskowa miejskowa	nabyta dziedziczna	sporadyczna choroba Alzheimerera, starzenie się prototypowa dziedziczna angiopatia amyloidowa mózgu typu holenderskiego
APrP	białko prionowe	miejskowa miejskowa	nabyta dziedziczna	sporadyczna (jatrogena) CJD, nowy wariant CJD (pokarmowy?) rodzinna CJD, GSSD, FFI
ABri	prekursor białkowy ABri	miejskowa lub układowa?	dziedziczna	brytyjskie ośpienie rodzinne
ACys	cystatyna C	układowa	dziedziczna	islandzka dziedziczna angiopatia amyloidowa mózgu
A β 2M	β_2 -mikroglobulina	układowa	nabyta	przewlekła hemodializa
AL	łańcuchy lekkie immunoglobulin	układowa lub miejscowa	nabyta	amyloidoza pierwotna związana ze szpiczakiem
AA	surowicy amyloid A	układowa	nabyta	amyloidoza wtórna, odczynowo na przewlekłe zakażenie lub zapalenie, w tym dziedziczna gorączka okresowa (FMF, TRAPS, HIDS, FCU i MWS)
ATTR	transtyretyna	układowa układowa	dziedziczna nabyta	prototypowa FAP starcze serce, naczynia
AApoAI	apolipoproteina A-I	układowa	dziedziczna	wątroba, nerki, mięsień serca
AApoAII	apolipoproteina A-II	układowa	dziedziczna	nerki, mięsień serca
AGel	gelsolina	układowa	dziedziczna	fińska dziedziczna amyloidoza
ALys	lizozym	układowa	dziedziczna	nerki, wątroba, śledziona
AFib	łańcuch fibrynogenu A α	układowa	dziedziczna	nerki

* Na podstawie [6]. Następujące białka również mogą wywoływać amyloidozę: łańcuchy ciężkie immunoglobulin, kalcytonina, peptyd amyloidowy wysepek trzustkowy, przedśionkowy czynnik natriuretyczny, prolaktyna, insulina, laktadheryna, keratoepitelina i duńskie białko amyloidowe (pochodzące od tego samego genu co ABri i mające identyczną sekwencję N-końcową). CJD – choroba Creutzfeldta-Jacoba, GSSD – choroba Gerstmann-Sträussler-Scheinkera, FFI – rodzinna śmiertelna bezsenność, FMF – rodzinna gorączka śródziemnomorska, TRAPS – okresowy zespół związany z receptorem dla czynnika martwicy nowotworów, HIDS – zespół hiper IgD, FCU – rodzinna pokrzywka z zimna, MWS – zespół Muckle'a-Wellsa, FAP – rodzinna polineuropatia amyloidowa.

* Data were adapted from Westermark et al. The following proteins may also cause amyloidosis: immunoglobulins heavy chains, calcitonin, islet-amyloid polypeptide, atrial natriuretic factor, prolactin, insulin, lactadherin, keratoepithelin and Danish amyloid protein (which comes from the same gene as ABri and has identical N-terminal sequence). CJD – denotes Creutzfeldt-Jakob disease, GSSD – Gerstmann-Sträussler-Scheinker disease, FFI – fatal familial insomnia, FMF – familial Mediterranean fever, TRAPS – tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome, HIDS – hyper-IgD syndrome, FCU – familial cold urticaria, MWS – Muckle-Wells syndrome and FAP – familial amyloidotic polyneuropathy.

musi osiągnąć miejscowo stężenie krytyczne, by wywołać tworzenie się włókienek, a proces ten przyspieszają czynniki środowiskowe i interakcje z macierzami pozakomórkowymi [17].

Skrobiawica łańcuchów lekkich (AL) jest albo pierwotną chorobą wywołaną dyskrazją komórek plazmatycznych, albo wtórną, towarzyszącą szpiczakowi mnogiemu [18]. U chorych na amyloidozę AL około 5–10% komórek plazmatycznych szpiku kostnego wytwarza nadmierne ilości łańcuchów lekkich immunoglobulin, co można wykazać immunohistochemicznie (w warunkach prawi-

dlowych liczba plazmacytów wytwarzających łańcuchy lekkie nie przekracza 4%) [19]. Przyjmuje się, że nadprodukcja łańcuchów lekkich łączy się z ich nieprawidłową budową i warunkuje rozwój choroby. Na rozwój skrobiawicy może też wpływać zmieniony stosunek łańcuchów typu κ do λ , którzy u chorych na amyloidozę wynosi 1 : 3, a u osób zdrowych oraz chorych na szpiczaka mnogiego bez skrobiawicy (3 : 2) [19].

Skrobiawice wtórne są wywoływane przez amyloid wywodzący się z surowiczego amyloidu A (SAA) – białka ostrej fazy. Istnieje kilka izoform

białek SAA. U ludzi złoży amyloidu AA składają się z fragmentów co najmniej pięciu różnych form cząsteczkowych [20]. Zmniejszenie występowania przewlekłych chorób zakaźnych, takich jak: gruźlica, zapalenie szpiku kostnego i rozstrzenie oskrzeli sprawia, że amyloidozę AA rozpoznaje się coraz rzadziej, ale chorobę nadal stwierdza się u chorych na reumatoidalne zapalenie stawów, zapalną chorobę jelit oraz nieleczoną rodzinną gorączkę śródziemnomorską [21].

Mutacje i mechanizmy molekularne tworzenia się amyloidu

Właściwością wspólną wariantów amyloidogennych, potwierdzoną w badaniach nad cystatyną C [22] łańcuchami lekkimi immunoglobulin [23] i gelsoliną [24], jest konformacja natywna i mniej stabilna termodynamicznie niż w białkach prawidłowych. Zmniejszenie stabilności transtyretyny powinno ułatwiać dysocjację tetramerów na monomery, podczas gdy mutacje lizozymu destabilizują strukturę trzyczłonową, dając początek częściowo sfałdowanym konformerom [25]. Monomery transtyretyny i częściowo sfałdowane konformery lizozymu mają silną skłonność do agregacji i budowania włókienek.

Destabilizacja białka jest konieczna, choć prawdopodobnie niewystarczająca, do nadania mu właściwości amyloidogennych. Aby powstały włókienka, konieczne są inne cechy strukturalne. W przypadku niektórych białek, takich jak gelsolina [26], częściowe niesfałdowanie spowodowane mutacją czyni białko podatnym na działanie proteaz i następnie powoduje uwalnianie wysoce amyloidogennych polipeptydów.

Czynniki zaburzające strukturę trójwymiarową białka, takie jak: małe pH, utlenianie, zwiększona temperatura, ograniczona proteoliza, jony metali – mogą przesunąć równowagę w kierunku amyloidogennego stanu częściowego sfałdowania. Na przykład mocznik w stężeniu, w jakim występuje w wewnętrznej warstwie rdzeniowej nerki, wzmacnia tworzenie włókienek w wyniku skrócenia czasu potrzebnego do utworzenia jądra, co jest początkiem szybkiego wzrostu amyloidu [27]. Miejscowe warunki mikrośrodowiska także wpływają na organizację ultrastrukturalną złożeń białek. Na przykład pH wpływa na obróbkę łańcuchów lekkich immunoglobulin powodując, że tworzą albo włókienkowe formy amyloidu, albo bezpostaciowe agregaty charakterystyczne dla choroby łańcuchów lekkich [28]. Wspólne składniki złożeń amyloidu, np. glikozaminoglikany i składnik po-

chodzący z białka surowiczego (SAP), mogą wywierać takie same efekty przez przyspieszenie łączenia się rozpuszczalnych polipeptydów w bardziej stabilne włókienka.

W przypadku pewnych typów amyloidozy jedynie ograniczona część form prekursorowych białek amyloidowych tworzy włókienka. Prototypowym przykładem jest choroba Alzheimera, w której włókienka składają się z fragmentów o długości 39–43 reszt aminokwasowych. Proteoliza jest przypisana enzymom pozakomórkowym lub okołokomórkowym, takim jak te, które rozszczepiają surowicze białko amyloidowe A [29]. W przypadkach obejmujących gelsolinę [30] lub białko amyloidowe ABri [31] działanie proteaz stwierdza się w aparacie Golgiego. Giętkość strukturalna białek docelowych pozwala na ograniczoną proteolizę, a zatem na uwalnianie polipeptydów, które nie są w stanie wykazywać plastyczności konformacyjnej w wymuszonej strukturze białka oryginalnego [23].

Na modelach zwierzęcych amyloidozy wywoływanej przez surowicze białko amyloidowe A [32] i apolipoproteinę A-II [33] wykazano, że amyloidozę może być przenoszona. U myszy skrobiawicę białka amyloidowego A wywołują odczyny zapalne, które prowadzą do nadprodukcji białka ostrej fazy – amyloidu A. Wstrzyknięcie lub doustne podanie czynnika podnoszącego stężenie amyloidu (surowego homogenatu naturalnych włókienek amyloidowych) przyspiesza odkładanie się amyloidu podczas odczynu zapalnego [32]. Wyniki te są zgodne ze zdolnością ziaren włókienek do katalizowania zmian konformacyjnych rozpuszczonego białka. Zdolność włókienek do bycia czynnikiem spustowym fibrylogenezy wykazano *in vitro* w przypadku peptydów amyloidu β (A β) [34], lizozymu [35] i β_2 -mikroglobuliny [36].

Z wyjątkiem chorób prionowych nie istnieją dowody, że u ludzi amyloidozę może być przenoszona. Tworzenie amyloidu może być jednak przyspieszone na skutek obecności w tkankach jąder włókienek. Przykładem jest pacjent, któremu przeszczepiono wątrobę z wariantami transtyretyny i objęciem procesem chorobowym przeszczepionego narządu. Przeszczepiona wątroba zmniejszyła wytwarzanie transtyretyny, ale nie powstrzymała procesu odkładania amyloidu w sercu [37]. Obserwacja ta przypomina zdolność patologicznego białka prionowego (PrP^{Sc}) do przekształcania swojego prawidłowego odpowiednika (PrP^C) do konformacji patologicznej [38]. Główną różnicą jest to, że w przypadku transtyretyny przeważający skutek ujemny jest spowodowany wyłącznie przez włókienka własne pacjenta, a nie jest przenoszony z osoby na osobę, jak w przypadku choroby prionowej.

Implikacje kliniczne

Różnorodność narządowego występowania złogów amyloidu pozostaje jednym z najważniejszych i wciąż nierozwiązanych problemów w badaniach nad tą chorobą. Swoiste białka agregują głównie w określonych narządach docelowych: β_2 -mikroglobulina w stawach, łańcuch fibrynogenu A α w nerkach, a wariant Met30 transtyretyny w nerwach obwodowych. W amyloidozie AL złogi mogą zajmować praktycznie każdy narząd.

Miejsce odkładania się złogów zależy od jednoczesnego występowania kilku czynników, sprzyjających tworzeniu się włókienek, takich jak: duże miejscowe stężenie białka, małe pH, występowanie proteolizy i obecność ziaren włókienek. Ważne dla końcowych produktów glikacji (RAGE) [40] mogą być także swoiste interakcje z glikozaminoglikanami tkankowymi [39] lub receptorami powierzchni komórek. W amyloidozie AL rozpoznanie przez amyloidogenne łańcuchy lekkie szczególnych składników tkanek (tj. kolagenu) [41] może determinować swoistość ich odkładania się w różnych tkankach. Wykazano doświadczalnie swoisty tropizm nerkowy łańcuchów lekkich λ pochodzących od genu 6a linii zarodkowej [42].

Odkładanie znacznych ilości amyloidu zaburza architekturę tkankową, co wywołuje dysfunkcję narządową. Włókienka amyloidu mogą zaburzać również czynność narządów przez interakcje z miejscowymi receptorami. W patogenezie choroby Alzheimer'a bierze udział odczyn zapalny w korze mózgowej, wywołany postępującym gromadzeniem się A β [43]. W amyloidozach A β i transtyretynowej rozpuszczalne oligomeryczne etapy pośrednie budowania się włókienek wykazują toksyczność *in vitro* [44] oraz *in vivo* [45]. Niektóre dane kliniczne sugerują, że w amyloidozie AL rozpuszczalne oligomery są cytotoksyczne i przyczyniają się do zaburzenia funkcji narządów.

Wzrastająca liczba białek amyloidogennych sprawia trudności w ustalaniu właściwych rozpoznań. Jednoznaczna identyfikacja odłożonego białka amyloidogenego jest niezbędna do właściwego rozpoznawania i leczenia, a badania genetyczne pozwalają na ocenę rokowania [46]. Wywiad rodzinny odgrywa istotną rolę w rozpoznawaniu dziedzicznych amyloidoz układowych. Pierwsze objawy kliniczne tych chorób, dziedzicznych autosomalnie dominująco, mogą być modulowane przez czynniki genetyczne lub środowiskowe albo jedno i drugie.

W przypadku zahamowania wydzielania białka amyloidogenego patologiczne złogi amyloidu mogą zostać reabsorbowane i to może warunkować powrót prawidłowej funkcji narządu. Wydaje się, że istnieje równowaga między szybkością

tworzenia amyloidu i jego klirenssem. Zatem reabsorpcja amyloidu przez zmniejszanie jego stężenia do poziomu poniżej krytycznej wartości progowej, a niekoniecznie przez całkowite eliminowanie prekursora może być korzystne dla organizmu. Świadczą o tym wyniki leczenia z zastosowaniem przeszczepienia wątroby u pacjentów z dziedziczną amyloidozą związaną z apolipoproteina A-I, co może zmniejszać dostarczanie prekursorów włókienek amyloidowych o 50% [47]. Tę samą zasadę stosuje się do nowo wytworzonego amyloidu: do zatrzymania patologicznego procesu może wystarczyć zmniejszenie stężenia prekursora do poziomu poniżej wartości progowej, przy której tworzą się oligomery. Potrzebne są dalsze badania w celu określenia wartości progowych i wykorzystania ich w warunkach klinicznych.

Ciągle nieznany pozostaje mechanizm reabsorpcji, chociaż ostatnie dane uzyskane w badaniach dotyczących immunoterapii amyloidozy A β wskazują na znaczącą rolę fagocytozy [48]. Wiedza na temat szlaku amyloidogenezy jest podstawą kilku zaproponowanych ostatnio strategii terapeutycznych.

Najsukuczniejszy obecnie sposób leczenia amyloidozy układowej obejmuje przerwanie lub zmniejszenie wytwarzania prekursora amyloidu. W przypadku amyloidozy AL zmniejszenie lub zlikwidowanie klonu amyloidogenego w wyniku zastosowania chemioterapii prawie zawsze poprawia czynność narządów. W amyloidozie odczynowej (AA) opanowanie leżących u podłoża zaburzeń zapalnych może prowadzić do ustępowania choroby. W przypadku rodzinnej gorączki śródziemnomorskiej, należącej do powiększającej się grupy dziedzicznych zespołów gorączki okresowej, zastosowanie kolchicyny pozwala na opanowanie napadów gorączkowych i wytwarzania białka ostrej fazy – SAA. Ten sposób terapii zapobiega tworzeniu się amyloidu oraz przywraca prawidłową czynność narządów zajętych przez skrobiawicę. Niedawne wykrycie nieprawidłowości genetycznych w innych zespołach okresowej gorączki przyczyniło się do przełomu w zrozumieniu podstaw molekularnych odpowiedzi zapalnej [49] i ustaleniu nowych metod leczenia [50]. W amyloidozie ATTR eliminacja krążącego białka patogenego za pomocą przeszczepienia wątroby powstrzymuje progresję objawów neurologicznych [51], chociaż białko typu dzikiego wykazuje tropizm do złogów już istniejących w mięśniu sercowym [52]. Odkrycie to sugeruje, że przeszczep wątroby powinien być wykonywany wcześniej, zanim w sercu odłożą się jądra amyloidu.

- [12] **McCutchen SL, Colon W, Kelly JW:** Transthyretin mutation Leu-55- Pro significantly alters tetramer stability and increases amyloidogenicity. *Biochemistry* 1993, 32, 12119–12127.
- [13] **Westermarck P, Sletten K, Johansson B, Cornwell GG:** Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proc Natl Acad Sci USA* 1990, 87, 2843–2845.
- [14] **Verdone G, Corazza A, Viglino P et al.:** The solution structure of human beta₂-microglobulin reveals the prodromes of its amyloid transition. *Protein Sci* 2002, 11, 487–499.
- [15] **Buxbaum JN, Tagoe CE:** The genetics of the amyloidoses. *Annu Rev Med* 2000, 51, 543–569.
- [16] **Hardy J, Selkoe DJ:** The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease: progress and problems on the road to therapeutics. *Science* 2002, 297, 353–356.
- [17] **McLaurin J, Yang D, Yip CM, Fraser PE:** Modulating factors in amyloid-beta fibril formation. *J Struct Biol* 2000, 130, 259–270.
- [18] **Kyle RA, Gertz MA:** Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Semin Hematol* 1995, 32, 45–59.
- [19] **Solomon A, Frangione B, Franklin EC:** Bence Jones proteins and light chains of immunoglobulins: preferential association of the V lambda VI subgroup of human light chains with amyloidosis AL (lambda). *J Clin Invest* 1982, 70, 453–460.
- [20] **Faulkes DJ, Betts JC, Woo P:** Characterization of five human serum amyloid A1 alleles. *Amyloid Int J Exp Clin Invest* 1994, 1, 255–262.
- [21] **Husby G:** Amyloidosis and rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 1985, 3, 173–180.
- [22] **Abrahamson M, Grubb A:** Increased body temperature accelerates aggregation of the Leu-68 Gln mutant cystatin C, the amyloid-forming protein in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994, 91, 1416–1420.
- [23] **Wetzel R:** Domain stability in immunoglobulin light chain deposition disorders. *Adv Protein Chem* 1997, 50, 183–242.
- [24] **Isaacson RL, Weeds AG, Fersht AR:** Equilibria and kinetics of folding of gelsolin domain 2 and mutants involved in familial amyloidosis-Finnish type. *Proc Natl Acad Sci USA* 1999, 96, 11247–11252.
- [25] **Canet D, Last AM, Tito P et al.:** Local cooperativity in the unfolding of an amyloidogenic variant of human lysozyme. *Nat Struct Biol* 2002, 9, 308–315.
- [26] **Kazmirski SL, Howard MJ, Isaacson RL, Fersht AR:** Elucidating the mechanism of familial amyloidosis-Finnish type: NMR studies of human gelsolin domain 2. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, 97, 10706–10711.
- [27] **Kim YS, Cape SP, Chi E et al.:** Counteracting effects of renal solutes on amyloid fibril formation by immunoglobulin light chains. *J Biol Chem* 2001, 276, 1626–1633.
- [28] **Khurana R, Gillespie JR, Talapatra A et al.:** Partially folded intermediates as critical precursors of light chain amyloid fibrils and amorphous aggregates. *Biochemistry* 2001, 40, 3525–3535.
- [29] **Stix B, Kahne T, Sletten K, Roessner A, Rocken C:** Proteolysis of AA amyloid fibril proteins by matrix metalloproteinases-1, -2, and -3. *Am J Pathol* 2001, 159, 561–570.
- [30] **Chen CD, Huff ME, Matteson J et al:** Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca(2⁺) stabilization. *EMBO J* 2001, 20, 6277–6287.
- [31] **Kim SH, Wang R, Gordon DJ et al:** Furin mediates enhanced production of fibrillogenic ABri peptides in familial British dementia. *Nat Neurosci* 1999, 2, 984–988.
- [32] **Lundmark K, Westermarck GT, Nystrom S, Murphy CL, Solomon A, Westermarck P:** Transmissibility of systemic amyloidosis by a prion-like mechanism. *Proc Natl Acad Sci USA* 2002, 99, 6979–6984.
- [33] **Higuchi K, Hosokawa M, Takeda T:** Senescence-accelerated mouse. *Methods Enzymol* 1999, 309, 674–686.
- [34] **Jarrett JT, Lansbury PT Jr.:** Seeding “one-dimensional crystallization” of amyloid: a pathogenic mechanism in Alzheimer's disease and scrapie? *Cell* 1993, 73, 1055–1058.
- [35] **Morozova-Roche LA, Zurdo J, Spencer A et al:** Amyloid fibril formation and seeding by wild-type human lysozyme and its disease-related mutational variants. *J Struct Biol* 2000, 130, 339–351.
- [36] **Naiki H, Hashimoto N, Suzuki S, Kimura H, Nakakuki K, Geiko F:** Establishment of a kinetic model of dialysis-related fibril extension *in vitro*. *Amyloid* 1997, 4, 223–232.
- [37] **Olofsson BO, Backman C, Karp K, Suhr OB:** Progression of cardiomyopathy after liver transplantation in patients with familial amyloidotic polyneuropathy, Portuguese type. *Transplantation* 2002, 73, 745–751.
- [38] **Prusiner SB:** Shattuck Lecture – neurodegenerative diseases and prions. *N Engl J Med* 2001, 344, 1516–1526.
- [39] **Stevens FJ, Kisilevsky R:** Immunoglobulin light chains, glycosaminoglycans, and amyloid. *Cell Mol Life Sci* 2000, 57, 441–449.
- [40] **Yan SD, Zhu H, Zhu A et al:** Receptor-dependent cell stress and amyloid accumulation in systemic amyloidosis. *Nat Med* 2000, 6, 643–651.
- [41] **Harris DL, King E, Ramsland PA, Edmundson AB:** Binding of nascent collagen by amyloidogenic light chains and amyloid fibrillogenesis in monolayers of human fibrocytes. *J Mol Recognit* 2000, 13, 198–212.
- [42] **Comenzo RL, Zhang Y, Martinez C, Osman K, Herrera GA:** The tropism of organ involvement in primary systemic amyloidosis: contributions of Ig V(L) germ line gene use and clonal plasma cell burden. *Blood* 2001, 98, 714–720.
- [43] **Rogers J, Webster S, Lue LF et al:** Inflammation and Alzheimer's disease pathogenesis. *Neurobiol Aging* 1996, 17, 681–686.
- [44] **Andersson K, Olofsson A, Nielsen EH, Svehag SE, Lundgren E:** Only amyloidogenic intermediates of transthyretin induce apoptosis. *Biochem Biophys Res Commun* 2002, 294, 309–314.

- [45] **Walsh DM, Klyubin I, Fadeeva JV et al.:** Naturally secreted oligomers of amyloid beta protein potently inhibit hippocampal long-term potentiation *in vivo*. *Nature* 2002, 416, 535–539.
- [46] **Saraiva MJ:** Sporadic cases of hereditary systemic amyloidosis. *N Engl J Med* 2002, 346, 1818–1819.
- [47] **Gillmore JD, Stangou AJ, Tennent GA et al.:** Clinical and biochemical outcome of hepatorenal transplantation for hereditary systemic amyloidosis associated with apolipoprotein AI Gly26Arg. *Transplantation* 2001, 71, 986–992.
- [48] **Bard F, Cannon C, Barbour R et al.:** Peripherally administered antibodies against amyloid beta-peptide enter the central nervous system and reduce pathology in a mouse model of Alzheimer's disease. *Nat Med* 2000, 6, 916–919.
- [49] **McDermott MF:** Genetic clues to understanding periodic fevers, and possible therapies. *Trends Mol Med* 2002, 8, 550–554.
- [50] **Drewe E, McDermott EM, Powell RJ:** Treatment of the nephrotic syndrome with etanercept in patients with the tumor necrosis factor receptor-associated periodic syndrome. *N Engl J Med* 2000, 343, 1044–1045.
- [51] **Suhr OB, Ericzon BG, Friman S:** Longterm follow-up of survival of liver transplant recipients with familial amyloid polyneuropathy (Portuguese type). *Liver Transplant* 2002, 8, 787–794.
- [52] **Yazaki M, Tokuda T, Nakamura Mazaki et al.:** Cardiac amyloid in patients with familial amyloid polyneuropathy consists of abundant wild-type transthyretin. *Biochem Biophys Res Commun* 2000, 274, 702–706.
- [53] **Ohno S, Yoshimoto M, Honda S et al.:** The antisense approach in amyloid light chain amyloidosis: identification of monoclonal Ig and inhibition of its production by antisense oligonucleotides in *in vitro* and *in vivo* models. *J Immunol* 2002, 169, 4039–4045.
- [54] **Xia H, Mao Q, Paulson HL, Davidson BL:** siRNA-mediated gene silencing *in vitro* and *in vivo*. *Nat Biotechnol* 2002, 20, 1006–1010.
- [55] **Miroy GJ, Lai Z, Lashuel HA, Peterson SA, Strang C, Kelly JW:** Inhibiting transthyretin amyloid fibril formation via protein stabilization. *Proc Natl Acad Sci USA* 1996, 93, 15051–15056.
- [56] **Wolfe MS.:** Secretase targets for Alzheimer's disease: identification and therapeutic potential. *J Med Chem* 2001, 44, 2039–2060.
- [57] **Jick H, Zornberg GL, Jick SS, Seshadri S, Drachman DA:** Statins and the risk of dementia. *Lancet* 2000, 356, 1627–1631 (Erratum, *Lancet* 2001, 357, 562).
- [58] **Weggen S, Eriksen JL, Das P et al.:** A subset of NSAIDs lower amyloidogenic A beta42 independently of cyclooxygenase activity. *Nature* 2001, 414, 212–216.
- [59] **Findeis MA:** Peptide inhibitors of beta amyloid aggregation. *Curr Top Med Chem* 2002, 2, 417–423.
- [60] **Davis PD, Raffen R, Dul LJ et al.:** Inhibition of amyloid fiber assembly by both BiP and its target peptide. *Immunity* 2000, 13, 433–442.
- [61] **Permanne B, Adessi C, Saborio GP et al.:** Reduction of amyloid load and cerebral damage in a transgenic mouse model of Alzheimer's disease by treatment with a beta-sheet breaker peptide. *FASEB J* 2002, 16, 860–862.
- [62] **Cherny RA, Atwood CS, Xilinas ME et al.:** Treatment with a copper-zinc chelator markedly and rapidly inhibits beta-amyloid accumulation in Alzheimer's disease transgenic mice. *Neuron* 2001, 30, 665–676.
- [63] **Morgan D, Diamond DM, Gottschall PE et al.:** A beta peptide vaccination prevents memory loss in an animal model of Alzheimer's disease. *Nature* 2000, 408, 982–985.

Adres do korespondencji:

Artur Jurczynszyn
Katedra i Klinika Hematologii CM UJ
ul. Kopernika 17
31-501 Kraków
e-mail: mmjurczy@cyf-kr.edu.pl

Praca wpłynęła do Redakcji: 13.11.2003 r.
Po recenzji: 6.01.2004 r.
Zaakceptowano do druku: 13.01.2004 r.

Received: 13.11.2003
Revised: 6.01.2004
Accepted: 13.01.2004