

АМИЛОИДОЗ

Амилоидоз

Синдром, связанный с внеклеточным отложением патологического нерастворимого фибриллярного белка в органах и тканях...

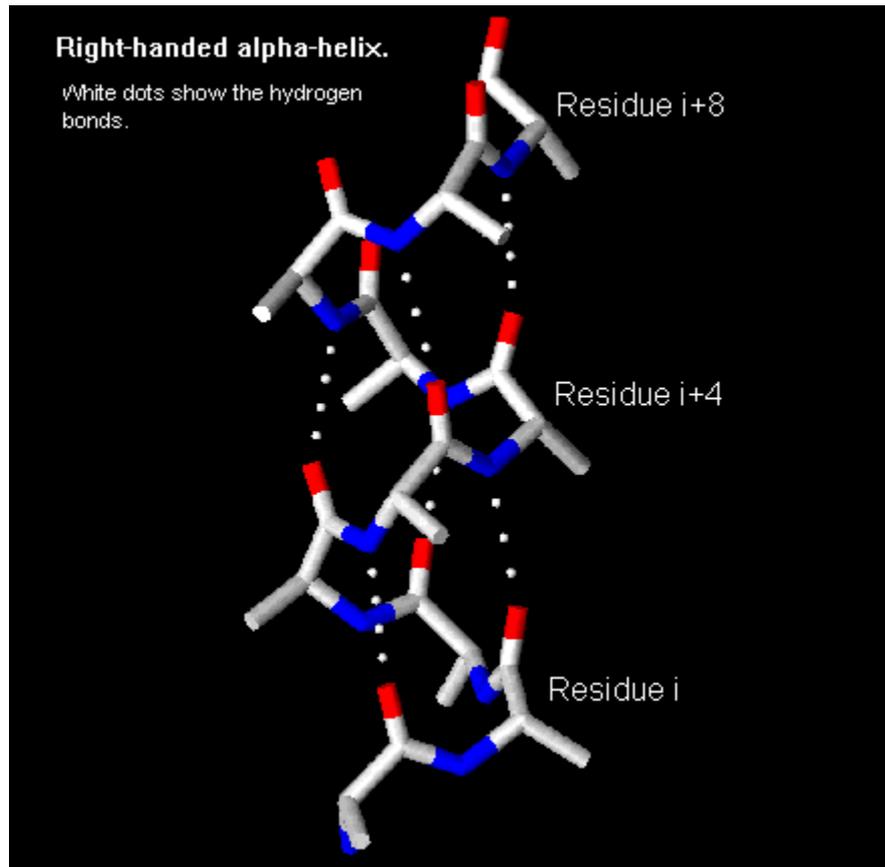
Амилоидоз – болезнь конформационных изменений белков

- Накопление растворимых белков, содержащих структуры β – типа
- Агрегация их в фибриллы
- Отложение фибриллярных структур в органах
- Атрофия и функциональные нарушения

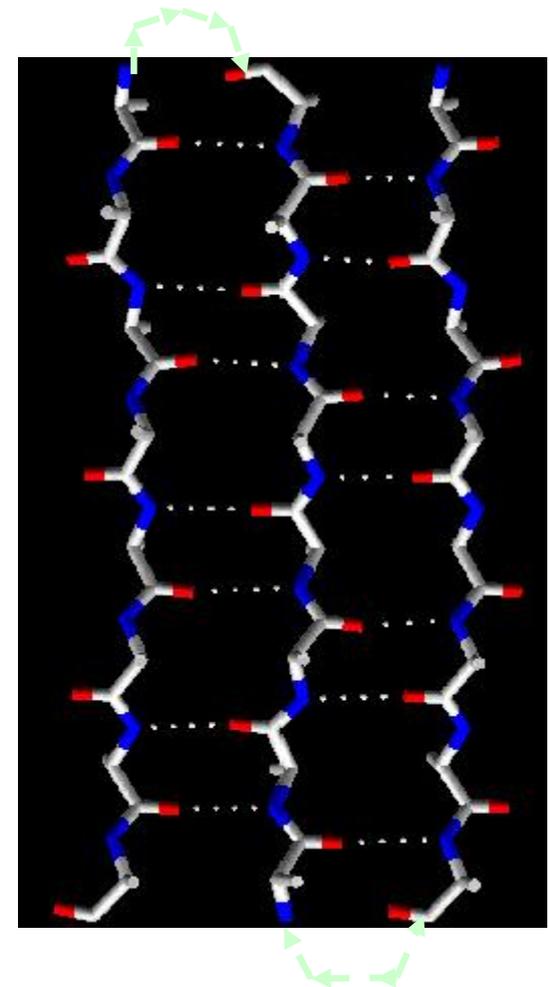
Амилоидные фибриллы имеют β -складчатую трехмерную структуру

- Амилоид - гликопротеид:
 - 90-95%-белки (80% - белки предшественники)
 - + компоненты базальной мембраны (фибронектин, ламинин, коллаген IV)
 - + сывороточный компонент **P**
- Устойчив, неиммуногенен

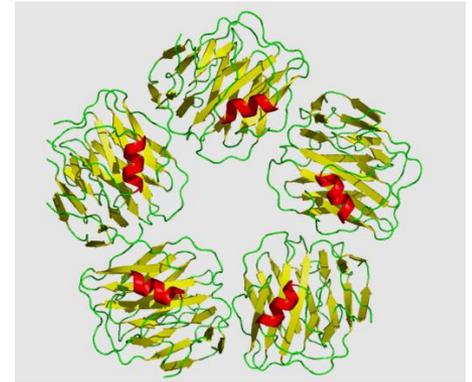
Alpha



beta



P-компонент

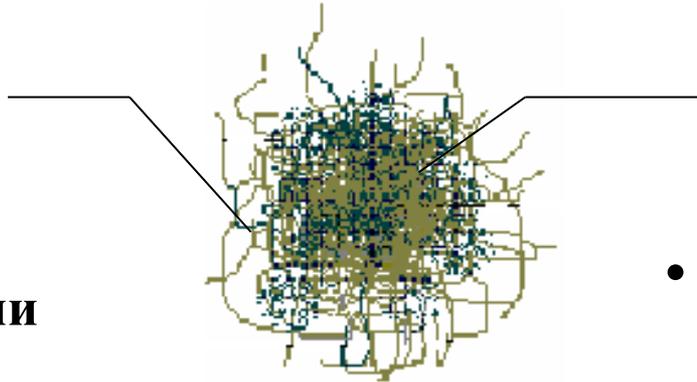


- Стабилизирует фибриллы **всех типов**, препятствует протеолизу
- Продуцируется и разрушается в печени
- Семейство петраксинов
- Гомология с С-реактивным белком

Структура амилоидоза

Фибриллы

Представлены всеми известными видами амилоидогенных веществ (легкие цепи, амилоид А, транстиретин, β_2 -микроглобулин и др.)



Ядро (центр)
амилоидной субстанции

- Формируется за счет амилоида Р
- Синтезируется в печени
- Локализация на хромосоме 1q21-q23
- Способствует фибрилlogenезу и препятствует деградации фибрилл

Классификация амилоидоза

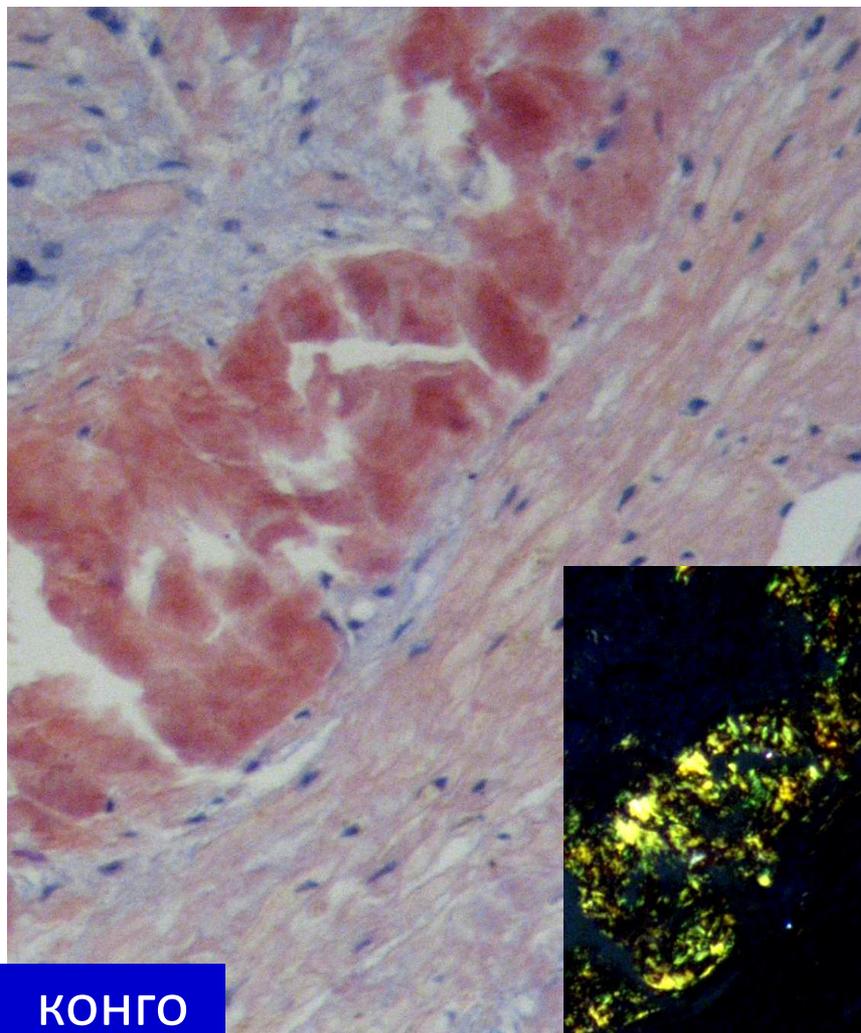
- Приобретенный – АА -8%
AL- 71%
- Врожденный - 21%
транстретиновый
аполипопротеин А1

Форма амилоидоза	Протеин	Поражение сердца	Медиана выж-ти мес.	Внесердечные проявления	Диагност. тесты
Первичный AL	Легкие цепи Ig	22-34%	13 (4-8 мес, если СН есть)	ХПН, гепатомегалия, нейропатия	Биопсия к/м, исследование ЛЦИ
Наследств. транстретин овый (ATTR)	Мутантны й TTR	Тяжесть зависит от возр.	70	Нейропатия, ХПН, слепота	Мутантный TTR, ген. анализ
Старческий Системный (ATTR)	TTR дикого типа	ЗСН	75	Диффузное поражение органов	окрашивание антисывороткой
Реактивный (AA)	Амилоид А	< 10%	24,5	ХПН, гепатомегалия, протеинурия	Окрашивание антисывороткой AA
Диализный (β_2 -микроглобулин овый)	β_2 -микроглобулин	Неизвестно асимптомат ично	...	Артралгии, с-м КК, костные кисты, пат. переломы	β_2 -микроглобулин сыв. окрашивание антисыв.

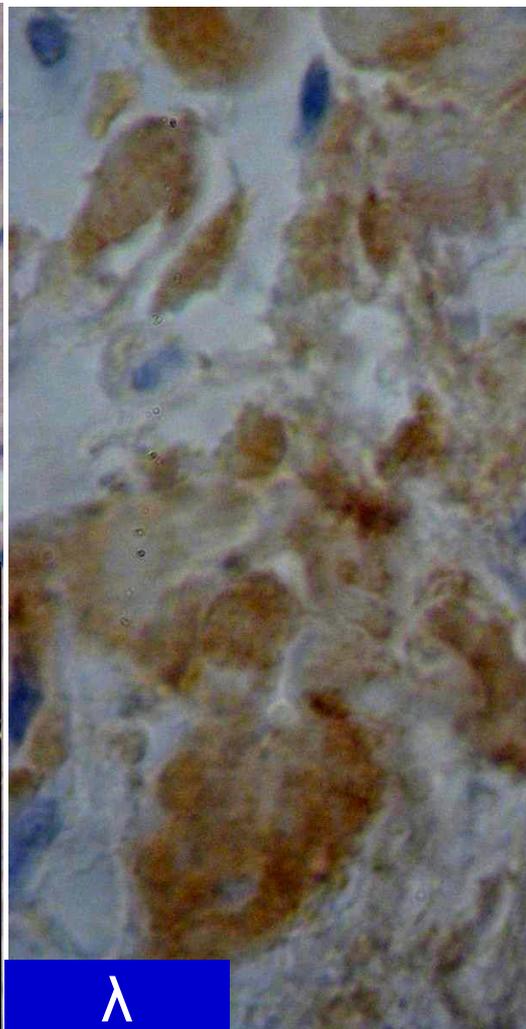
AL -амилоидоз

- Амилоидоз, при котором субстратом являются амилоидогенные легкие цепи иммуноглобулинов или их фрагменты (в 3 раза чаще лямбда, особенно лямбда VI-подгруппа) на базе плазмоклеточной дискразии
- Частота 8 на 1 млн в год (1/5 от MM)
- Может быть ассоциирован с миеломной болезнью и трансформироваться в MM (6 из 1600 пациентов за 20 лет)
- Средний возраст 62-73,5 года, лишь 1% моложе 40 лет
- Чаще у мужчин (60-65 %)

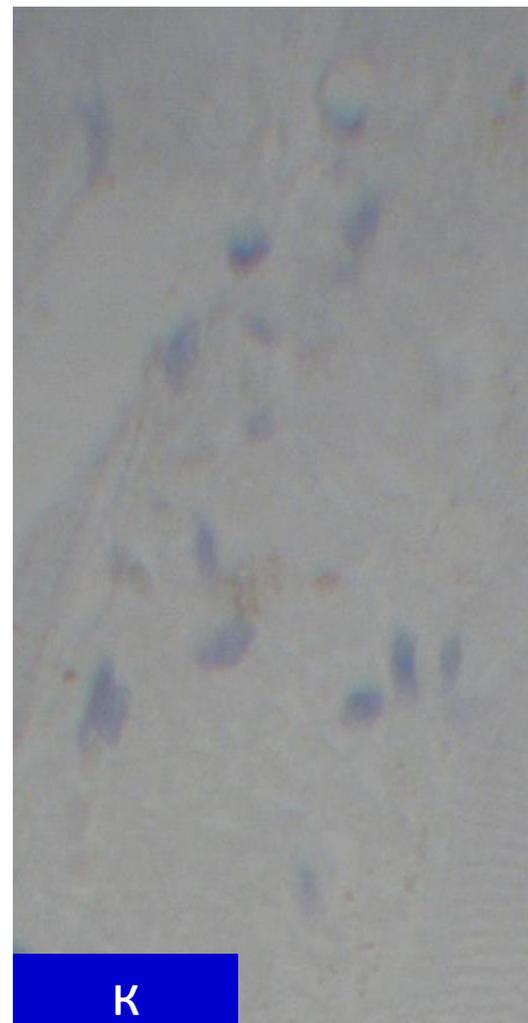
Поражение клапанов при амилоидозе



КОНГО

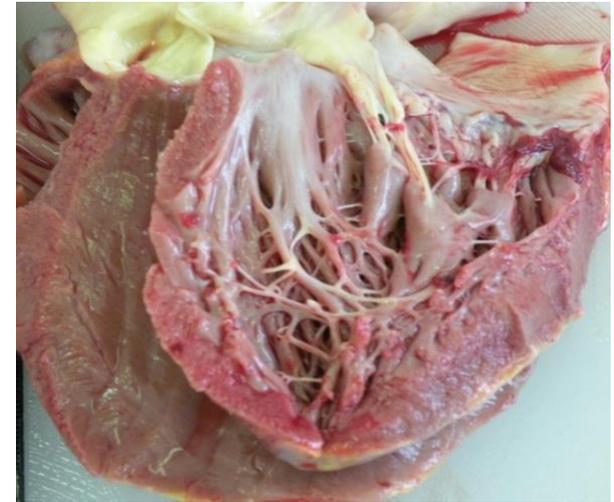


λ



κ

Б-ой А., 52 г. (секция)



**Классические макроскопические признаки
амилоидоза**

(бледность, плотность, сальный блеск).



Клинические проявления AL-амилоидоза

- Усталость и снижение массы тела
- Головокружение, связанное со снижением ОЦК при нефротическом синдроме, низким сердечным выбросом или ортостатической гипотензией
- Пурпура на шее, лице, веках, периорбитальная пурпура – у 15%
- Поражение височной артерии, напоминающее артериит Хортона
- Инфильтрация мышц амилоидом до степени псевдогипертрофии мышц, диффузная мышечная слабость (атрофия мышц за чет поражения сосудов)

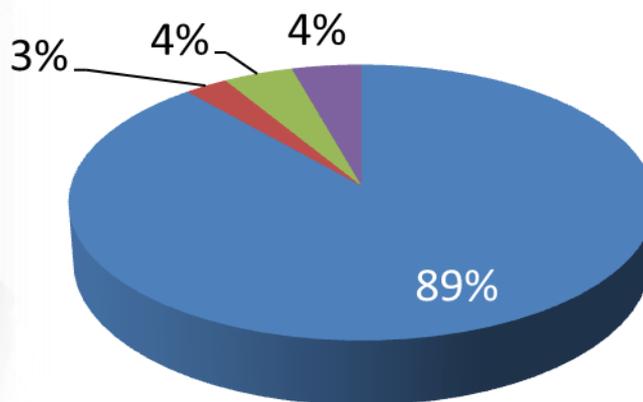
Поражение сердца при амилоидозе

- Рестриктивная кардиомиопатия – диастолическая дисфункция, систолическая функция сохранена, фракция выброса неизменена («резинковый миокард»)
- клиника застойной сердечной недостаточности (17-21%)
- боли в грудной клетке
- низкое АД со снижением пульсового, ортостатическая гипотензия
- систолический шум недостаточности МК и ТК
- может быть СССУ вследствие его инфильтрации
- нарушения ритма и внезапная смерть
- абсолютное количество пациентов погибает внезапно в течение 1 года от появления синкопальных состояний
- амилоидоз перикарда и клапанов

Эхо-КГ признаки амилоидоза (39%)

- **утолщение стенок ЛЖ, ПЖ, МЖП, увеличение массы ЛЖ**
- **нормальный размер ЛЖ в диастолу**
- **увеличение систолического размера ЛЖ**
- **утолщение папиллярных мышц**
- **общая сократимость ЛЖ N или снижена**
- **нарушения локальной сократимости ЛЖ (МЖП, нижняя стенка)**
- **пониженная амплитуда движений стенок ЛЖ**
- **увеличение предсердий**
- **перикардальный выпот, тампонада перикарда**
- **утолщение створок МК и ТК без значимой регургитации**
- **утолщение МПП**

Поражение сердца при амилоидозе

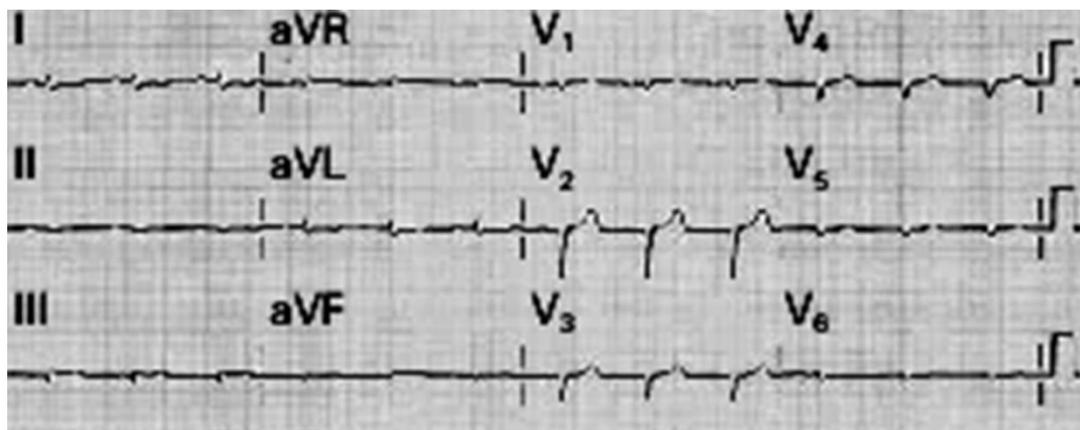


■ СН/внезапная смерть

■ Связанная с лечением

■ Печеночная недостаточность

■ Почечная недостаточность



Пересмотренная система стадирования амилоидоза

Характеристика	Баллы
Разница между вовлеченными и невовлеченными свободными легкими цепями иммуноглобулинов (FLC) ≥ 180 мг/л	1
Сердечный тропонин (сТнТ) $>0,025$	1
(терминальный натрийуретический пептид) NT-ProBNP > 1800 пг/мл	1

Стадия	Баллы	% пациентов	Медиана ОВ (мес.)
1 (0 баллов)	0	25	94,1
2 (1 балл)	1	27	40,3
3 (2 балла)	2	25	14
4 (3 балла)	3	23	5,8

Kumar S, Dispenzieri A, Lacy MQ, et al. Revised prognostic staging system for light chain amyloidosis incorporating cardiac biomarkers and serum free light chain measurements.

J Clin Oncol 2012;30:989–995.

Поражение желудочно-кишечного тракта при амилоидозе

- Отложения амилоида локализуется в подслизистом слое и не дают симптомов поражения ЖКТ
- Может быть анорексия и снижение массы тела, которые мало коррелируют с наличием амилоидных депозитов в ЖКТ
- Мальабсорбция – у 5% пациентов, выявляется по сниженному сывороточному уровню каротина
- Псевдообструкции кишечника в результате специфической инфильтрации и/или поражение нервной системы: тошнота и рвота, абдоминальные боли (неэффективность оперативного вмешательства , показано парэнтеральное питание)
- Ишемический колит, эрозии, перфорация кишки

Поражение печени при амилоидозе

- симптомы поражения у 16% пациентов
- гепатомегалия, диспропорциональная к степени изменения печеночных тестов
- повышение уровня щелочной фосфатазы
- холестатическая желтуха в терминальном периоде
- может быть портальная гипертензия с кровотечением из вен пищевода (1%)
- асцит из-за частого сочетания с нефротическим синдромом
- могут быть разрывы печени и селезенки
- после проведения биопсии медиана выживаемости – 1 год

Поражение нервной системы при амилоидозе

- Амилоидная полинейропатия (симметричные парестезии нижних конечностей), гистологическое подтверждение через 2 года, при ее доминировании средняя продолжительность жизни - 25 мес, встречается у 1 из 6 больных
- В основе – потеря тонких миелинизированных и немиелинизированных волокон, демиелинизация
- Мышечная слабость – в 65% случаев связана с поражением НС
- Синдром карпального канала – у 50% больных
- Поражение черепномозговых нервов, чаще лицевого и глазодвигательных

Иные поражения

- Поражение дыхательной системы:
 - интерстициальное поражение, чаще бессимптомное, без специфических рентгенологических изменений
 - средняя продолжительность жизни от момента диагностики – 16 мес
- Система коагуляции
 - пурпура за счет поражения сосудистой стенки
 - дефицит X фактора с развитием кровотечений у 5% пациентов
 - тромбоцитопатия (нарушение агрегации)

АА амилоидоз

- **вторичный, реактивный к хроническим инфекциям и воспалению**
- **периодическая лихорадка**

Классификация вторичных амилоидозов

1. На фоне хронических воспалительных заболеваний:

- ревматоидный артрит
- болезнь Крона и неспецифический язвенный колит
- подагра
- болезнь Бехчета

2. Инфекционные заболевания:

- туберкулез
- лепра
- бронхоэктазы
- остеомиелит

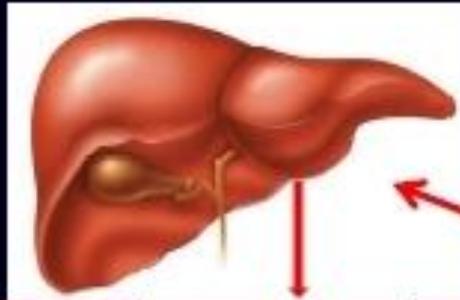
3. Злокачественные заболевания:

- макроглобулинемия Вальденстрема
- лимфомы
- негемопоэтические опухоли (гипернефрома, менингиома, мезотелиома)

4. Другие заболевания:

- болезнь Гоше
- болезнь Такаясу
- болезнь Ниман – Пика
- Болезнь Кастелмана
- васкулит

Reactive (AA) amyloidosis



Sustained, marked increase of SAA (SAA1)

- Rheumatic Diseases
- Hereditary autoinflammatory dis.
- Chronic infections
- Neoplasia

IL-1, IL-6, TNF α

Persistent Inflammation

Castleman dis.
Waldenström M.
Schnitzler s.
Hairy cell leuk.
Hodgkin lymph.



Abnormal processing of SAA by mononuclear phagocytes

Matrix metalloproteases proteolytic processing

Interaction with tissue glycosaminoglycans

SAP

Amyloid Deposits

Kidney
GI tract
Spleen
Liver

Поражение почек при АА амилоидозе

- Доминирует при этом типе амилоидоза (90%)
- Проявляется изолированной протеинурией до 9 г/с и более с развитием нефротического синдрома
- За счет повреждения канальцев постоянной протеинурией развивается азотемия с исходом в ХПН
- Выглядит как заболевание почек у большинства больных с гепато- и спленомегалией
- Вовлечение сердца редко
- Макроглоссия не встречается

Наследственная периодическая лихорадка

1. Наследственная средиземноморская лихорадка
2. Гипер-IgD синдром
3. TNF- рецептор-ассоциированный периодический синдром
4. Семейная холодовая уртикария
5. Синдром Muckle-Wells

Криопирин-ассоциированный периодический синдром

- CAPS проявляется периодической лихорадкой, уртикарной сыпью на коже, нарушениями ЦНС, имеющими воспалительное происхождение, и суставным синдромом
- CAPS делится на 3 категории в зависимости от тяжести клинических проявлений :
 - семейный холодовой аутовоспалительный синдром (FCAS) - (Familial Cold Autoinflammatory Syndrome
 - синдром Макла – Уэллса (MWS) Muckle-Wells
 - хронический младенческий неврологический кожно-артикулярный синдром (CINCA) («младенческое мультисистемное воспалительное заболевание» - Chronic Infantile Onset Neurologic Cutaneous Articular/Neonatal Onset Multisystem Inflammatory Disease – CINCA/NOMID (NOMID))- наиболее тяжелая форма
 - Каждый из них вызывается мутацией одного и того же гена – C1AS1

- CAPS обусловлен мутацией гена CIAS-1 (cold-induced autoinflammatory syndrome-1 gene), которая приводит к появлению измененного криопирина в NLRP3 (Nod-like receptor protein 3) – основном белке инфламмасомного комплекса. Инфламмасомный комплекс – структура врожденного иммунитета, которая контролирует продукцию, а также высвобождение IL-1
- Физиологически белок NLRP3 при стимуляции через рецепторы PAMP и DAMP образует олигопептидный комплекс инфламмасы, имеющий в составе прокаспазу-1 и белки ASC. Стимулы, опосредованные Toll-подобными рецепторами, приводят к продукции про-IL-1 и -18 [54]. Каспаза-1 активируется инфламмасомой, затем расщепляет про-ИЛ-1 β и ИЛ-18, в результате чего образуются зрелые секретируемые формы ИЛ-1 и ИЛ-18.
- ИЛ-1 β , секретируемый клетками, связывается с рецепторами к ИЛ-1 и стимулирует воспалительную реакцию
- Повреждение белка NLRP3, индуцированное мутацией гена, поддерживает инфламмасому в активном состоянии «gain-of-function», приводящем к повышенной продукции и секреции IL-1 β . Таким образом, при синдроме CAPS интерлейкин-1, продуцируемый в избытке, участвует в патогенезе и поддержании хронического воспаления.

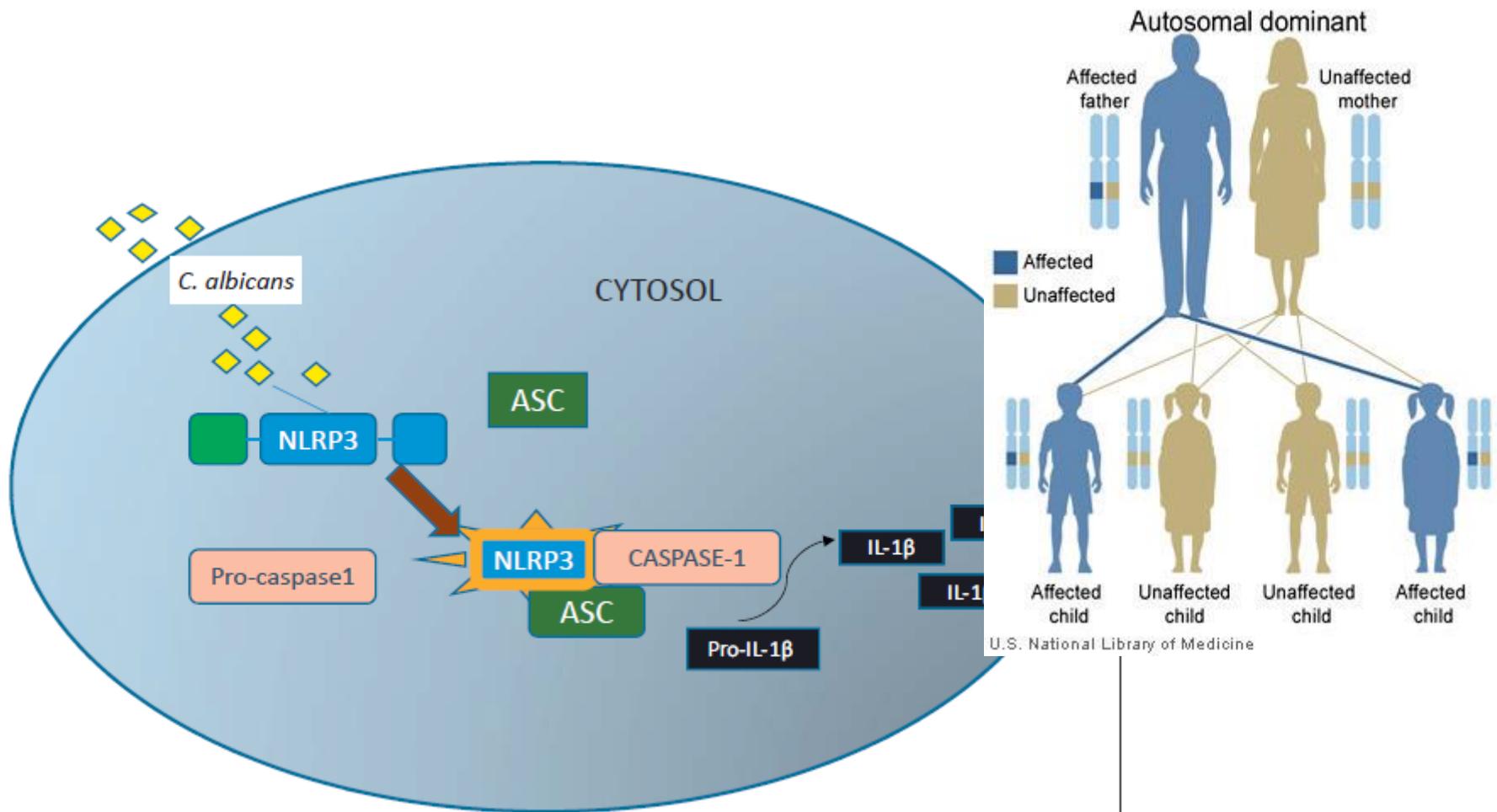
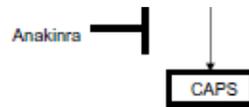
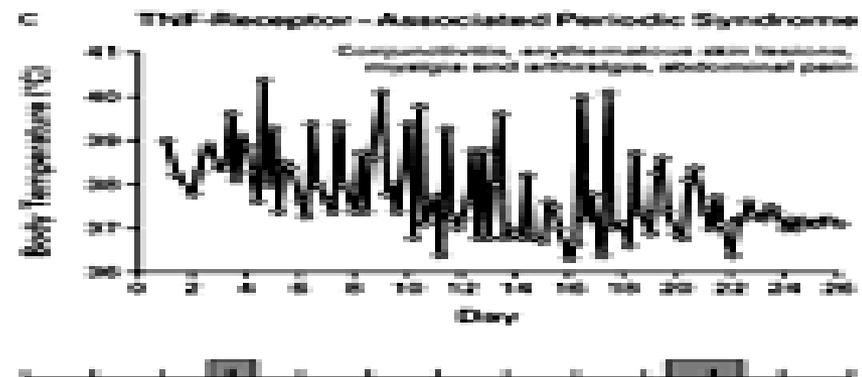
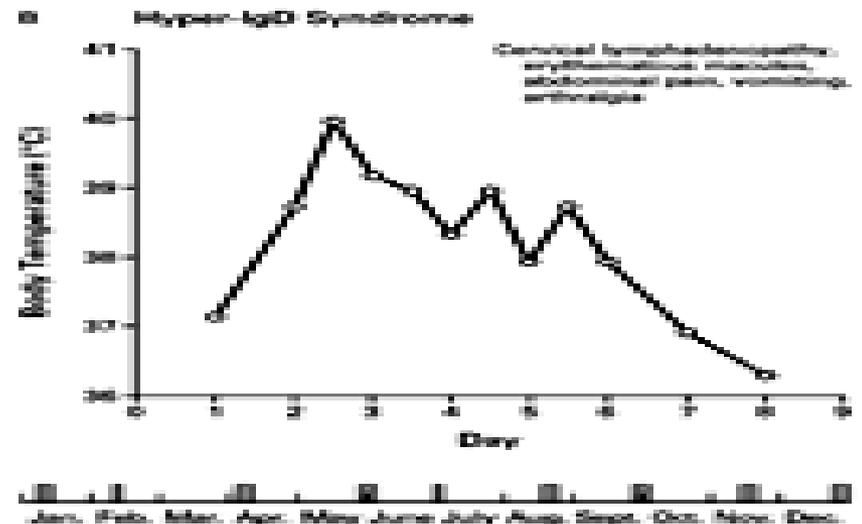
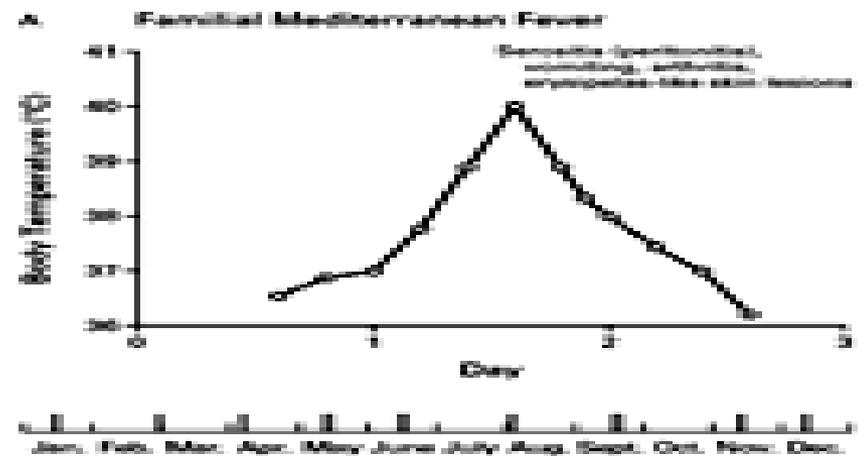


Fig. 1. Pathogen-derived signals activate the NLRP3 inflammasome, activating caspase-1 and stimulating the formation of IL-1 β from its precursor. In cryopyrin-associated periodic syndrome, a mutated domain of NLRP3 leads to autoactivation of the same inflammatory cascade.



Виды температурных кривых при различных видах врожденной периодической лихорадки



Семейная средиземноморская лихорадка

- Аутосомно-рецессивное заболевание лиц г.о. средиземноморского бассейна (евреи, турки, армяне)
- Патология гена MEFV (мутации M694FV и V726A) в 70% случаев ,на длинном плече 16 хромосоме , кодирующих белок пирин или маренострин
- лихорадка, артралгия и моноартрит(у 75%) , миалгия в нижних конечностях, боли в животе (1-2 дня), грудной клетке (плеврит у 30%, перикардит у 1%) , боли и отек мошонки, рожеподобное поражение кожи голени и стопы (7-40%), развитие амилоидоза АА в 40% (почки, печень)
- У 90% пациентов первый приступ до 20 лет
- Длительность приступ от 6 до 96 час
- Лечение – колхицин 1-3 мг/сут, диклофенак, празозин, ИФа

Лечение

- Ингибиторы ИЛ-1в (анакинра, рилонацепт, канакинумаб)



Typical CAPS rash in a patient before canakinumab treatment.



The same patient's skin, after canakinumab treatment led to disappearance of the rash

Семейный амилоидоз

- ❑ Группа аутосомно-доминантных заболеваний, при которой белок, образованный в результате генной мутации формирует амилоидные структуры
- ❑ транстиретин, аполипопротеин А, гельсолин, фибриноген А, лизоцим и др.

Транстиретиновый амилоидоз

- ❑ Семейная амилоидная кардиомиопатия или (FAC) или семейная амилоидотическая полинейропатия (FAP) – результат мутации гена транстиретина с формированием белка-предшественника - мутированного или вариантного транстиретина
- ❑ Сенильный системный амилоидоз (SSA) спорадический, не-генетически обусловленное заболевание, нарушение агрегации транстиретина дикого (wild) типа (преальбумина)

Транстиретиновый амилоидоз

- транстиретин – белок-переносчик тироксина и ретинол-связывающего белка, синтезируется в печени и хориодальной оболочке глаза
- описано более 50 мутаций, приводящих к замене одной АК в данном белке
- характеризуется развитием периферической сенсомоторной и автономной полинейропатии
- поражение почек реже, чем при AL и не характерна макроглоссия
- диарея и потеря веса
- при мутации Met30 – поражение проводящей системы сердца в виде СССУ, а-в блокад и межжелудочковые блокады, что по мере прогрессирования может потребовать ЭКС
- при мутации Ala60 – поражение миокарда неотличимо от поражения при AL амилоидозе, но СН менее выражена и прогноз лучше
- Диагностика – определение мутантного транстиретина в сыворотке и мутантного гена TTR геноме
- Лечение – трансплантация печени (и сердца) при появлении первых симптомов

Подозрение на ТТА

- Семейный анамнез нейропатических проявлений, особенно ассоциированных с СН
- Нейропатическая боль или прогрессирующие сенсорные нарушения неизвестной этиологии
- Синдром карпального канала без понятной причины, особенно если он билатеральный или требует хирургического вмешательства
- Нарушение моторики ЖКТ или автономная дисфункция неизвестной этиологии (эректильная дисфункция, ортостатическая гипотензия, нейрогенный мочевой пузырь)
- Патология сердца, характеризующаяся утолщением стенок желудочков в отсутствии АГ
- Прогрессирующие а-в блокады неизвестной этиологии, особенно в сочетании с утолщением стенки желудочков
- Хлопковидные (cotton-wool type) включения в стекловидное тело

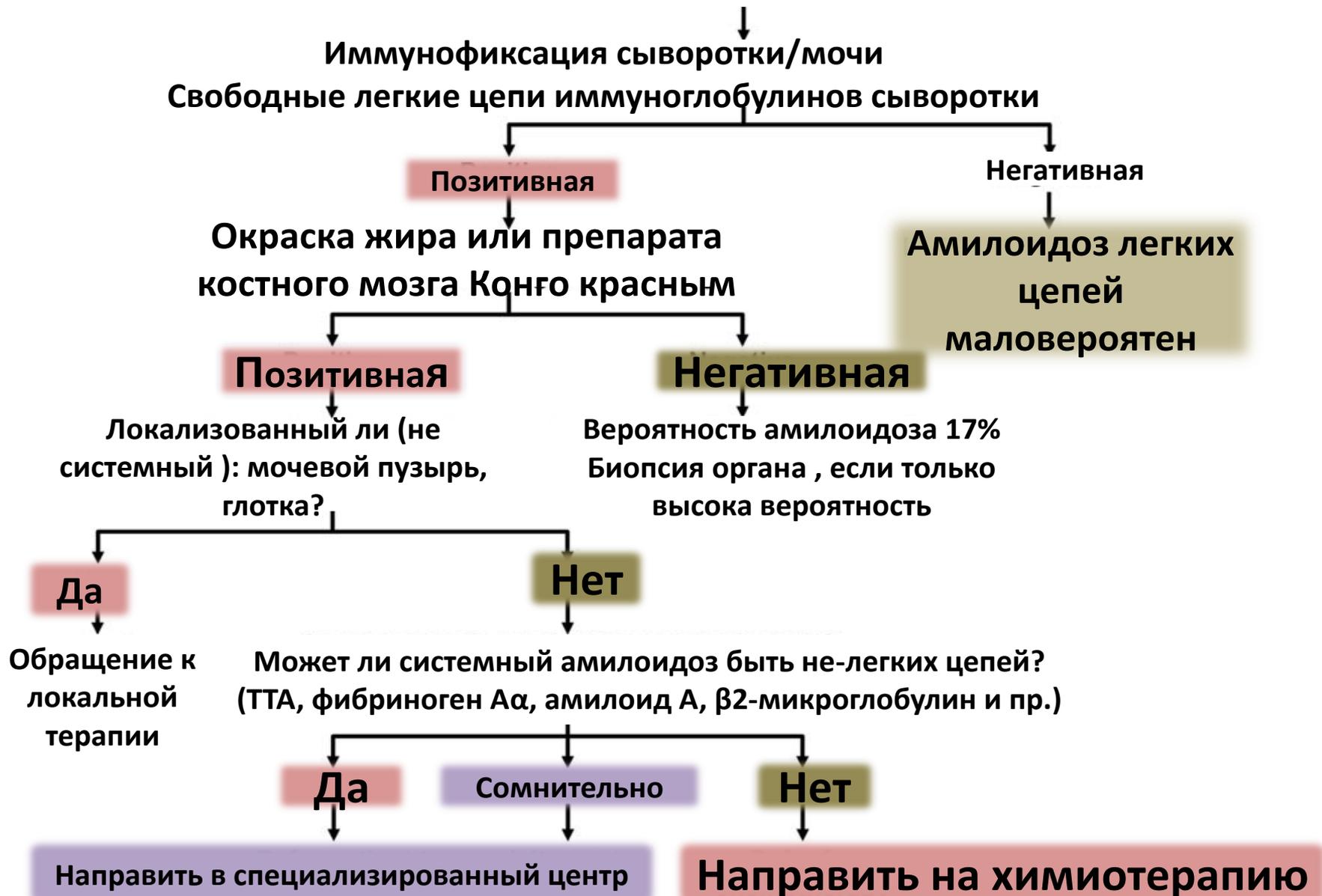
Клиническая манифестация и возраст начала варьируют в зависимости от мутации ТТ, пола, родительской генной трансмиссии и географической зоны

Мутации	Распространение	Клиника
SSA	Дикий тип 25% старше 85 лет	Поражение сердца
Val50Met	Португалия, 2-3 декада жизни 1:1000	Поражение ПНС и сердца (нарушения проводимости)
Val50Met	Не Португалия, 50-70 лет	Периферическая ПНП , нарушения проводимости, СН
Thr80Ala и Val142Ile	Старше 45 лет	Доминирующее поражение сердца

Предположение амилоидоза

- **Не-диабетическая протеинурия**
- **Увеличение уровня сердечных биомаркеров (NT-proBNP, BNP)**
- **Утолщение стенок сердца в комбинации с низким вольтажом на ЭКГ и перикардальным выпотом**
- **Гепатомегалия или повышение ЩФ без дефектов на КТ**
- **Прогрессирующая периферическая ПНП**
- **Необъяснимые желудочно-кишечные симптомы: диарея, мальабсорбция, запоры**
- **Ортостатическая гипотензия , автономная ПНП (диарея, эректильная дисфункция)**
- **Необъяснимая потеря веса**

Подозрение на амилоидоз



Алгоритм диагностики амилоидоза

Направить в специализированный центр

Эндомиокардиальная биопсия,
окраска конго красным

Позитивная

Иммуногистохимия
Лазерная диссекция/жидкостная
хроматография/масс-
спектрометрия

Негативная

Не амилоидоз

**Другой амилоидоз (не -AL
и не- TTR)**

TTR

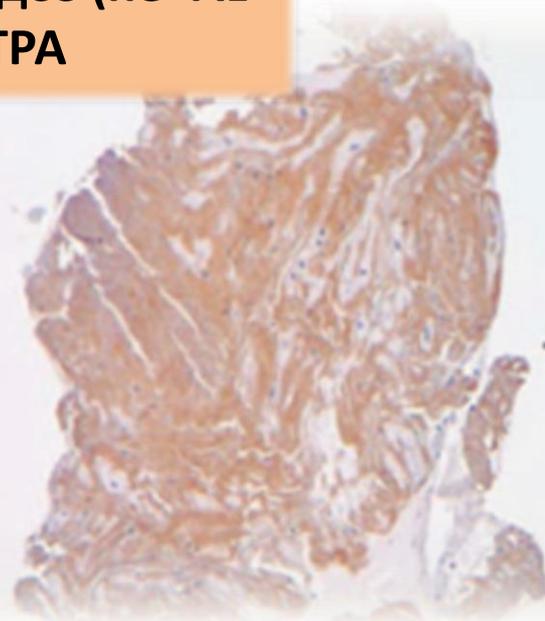
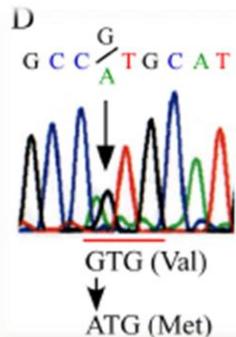
Изоэлектрическое фокусирование (IEF)

Вариантный

Дикий тип (SSA)

PCR

ATTR



1. Окраска биоптата конго-красным, оценка при световой и поляризационной микроскопии

Для биопсии может использоваться

- аспирация подкожной жировой клетчатки передней брюшной стенки, чувствительность 81-84%
- Малых слюнных желез губ/слизистой прямой кишки
- пораженный орган (почки, печень, эндокард ПЖ – 100% верификация поражения)



Старческий амилоидоз

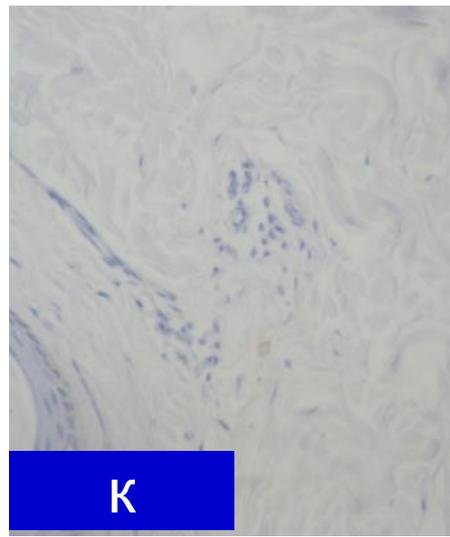
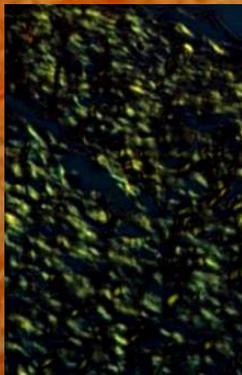
Старческий системный амилоидоз (SAA)

- составляет от 3,6 до 46,0% среди умерших старше 70 лет
- Кардиоваскулярный амилоидоз, схожий с AL по распространенности, локализации амилоидных отложений (сердце, сосуды легких, кишечника), а также по выраженности поражения сердца (но меньше, чем при AL)
- В отличие от AL типичны очаговость и малая концентрация амилоидных отложений, а также позднее начало болезни, нередко в сочетании с атеросклерозом
- Патология сердца включает в себя вовлечение предсердий (71%), желудочков (67%), коронарных сосудов (50%), из них с сужением (40%)
- Причина смерти: СН, ишемический инсульт (50%)
- Диагностика – методы идентификации белка ASC1: неспецифические и специфический ИГХ с использованием антисыворотки к ASC1.

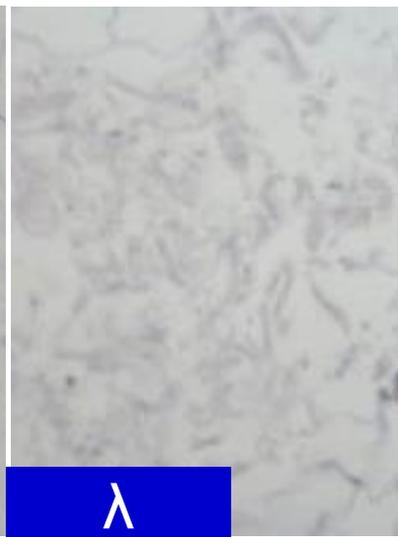
Старческий амилоидоз



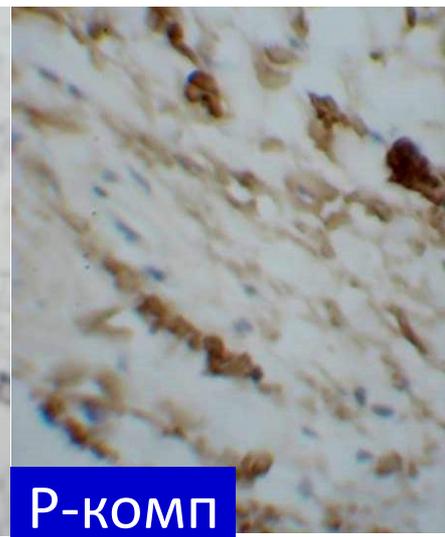
КОНГО



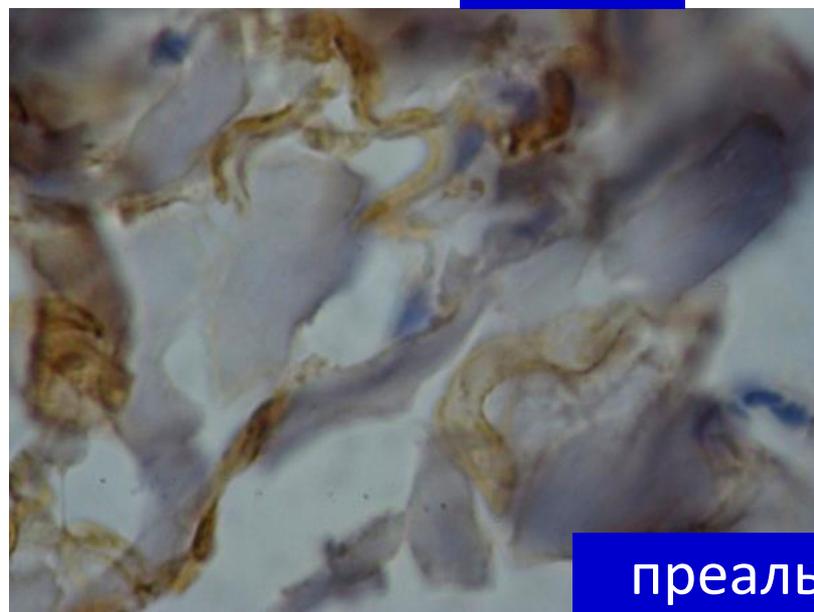
К



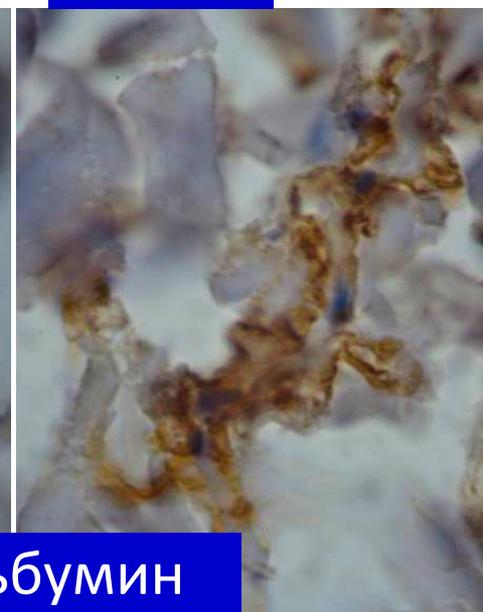
Л



Р-комп

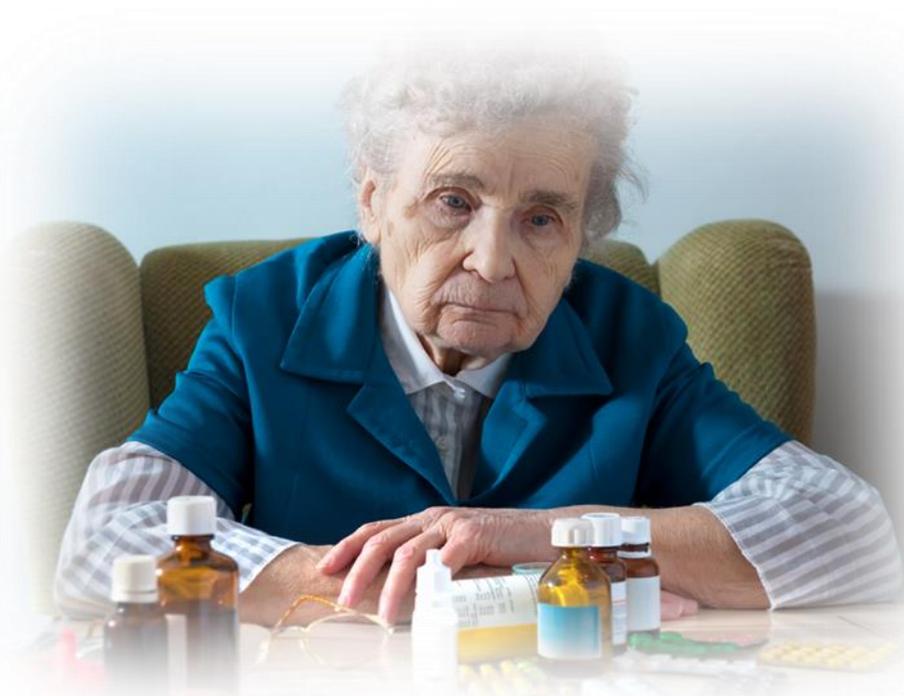


преальбумин



преальбумин

Болезнь Альцгеймера



- Наиболее часто развивающееся в пожилом и старческом возрасте нейродегенеративное заболевание с развитием деменции и сокращением продолжительности жизни
- Одна из гипотез – интрацеребральное отложение патологического амилоидного белка (АП) – нерастворимого деривата трансмембранного гликопротеина (APP) в результате точечной генной мутации

- Предрасполагающими факторами для перехода растворимого APP в нерастворимый AP являются кислая pH межклеточной среды, недостаточность процессов митохондриального окисления, повышение содержания свободных радикалов, снижение активности лизосомальных гидролаз
- Фибриллярный амилоид откладывается в стенках церебральных сосудов и в паренхиме головного мозга в виде «сенильных бляшек»
- нейрональная и ненейрональная гибель клеток при БА - результата экспрессии генов-индукторов апоптоза (c-jun) за счет воздействия APP и AP; кроме того возможно прямое токсическое действие амилоида на глиальные структуры

Болезнь Альцгеймера

Амилоид Аβ (хромосома 19q32)

Внеклеточные отложения **Отложения в сосудах** **Отложения в нервной ткани**

Кровоизлияния

Дегенерация нервной ткани головного мозга

Деменция



Лечение амилоидоза

Дополнительные прогностические маркеры

- мультиорганное поражение
- $\geq 10\%$ плазматических клеток в костном мозге
- цитогенетические аномалии [t(11; 14) и трисомии]
- систолическое АД <100 мм рт ст
- общесоматический статус ECOG >2
- мочеваая кислота сыворотки крови >80 мг/л
- индекс массы тела (BMI) <22
- необъяснимая потеря веса тела $>10\%$ за 6 мес.
- остеопонтин - потенциальный биомаркер сердечной травмы и биомеханической деформации
- (soluble suppression of tumorigenicity 2) растворимая супрессия онкогенности 2 – маркер ремоделирования сердца и фиброза
- человеческий плацентарный фактор роста - маркер эндотелиальной дисфункции

Алгоритм лечения больных AL амилоидозом, подходящих для ATСК

A

Впервые диагностированный
амилоидоз

ATСК с ВД мелфаланом

< 90% снижение dFLC на день 100+

≥ 90% снижение dFLC на день 100+

Высокий
риск*

Стандартный
риск

< 50%
снижение dFLC

≥ 50%
снижение dFLC

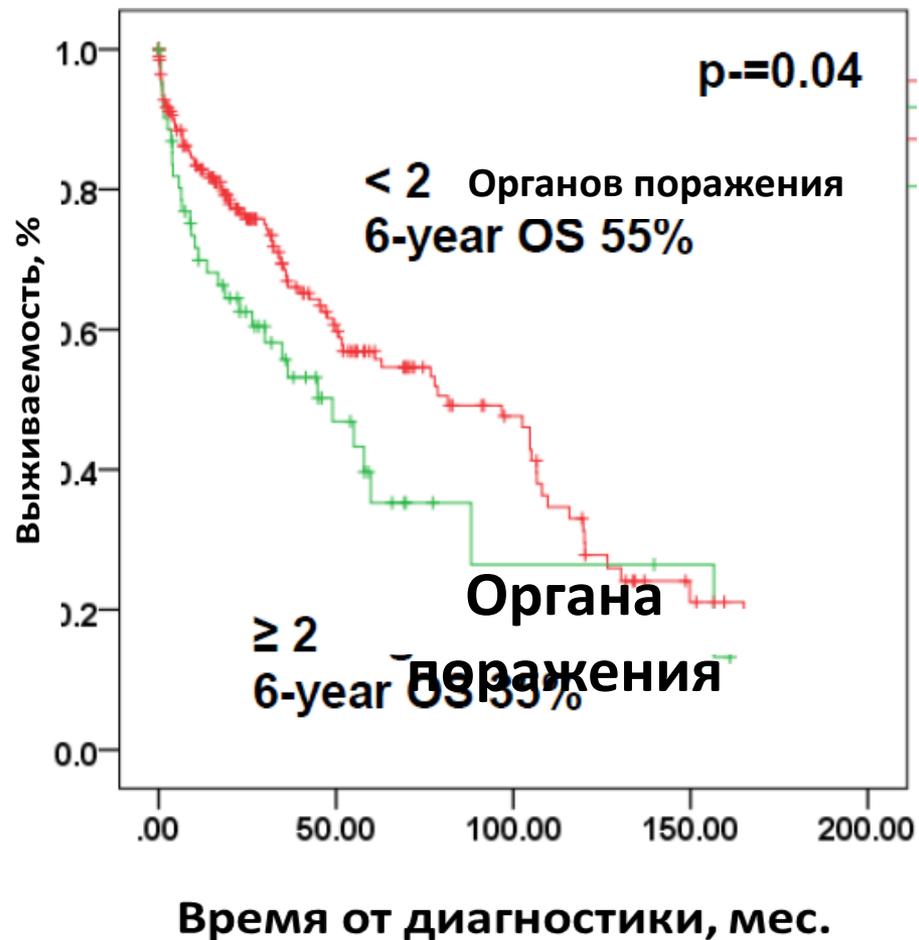
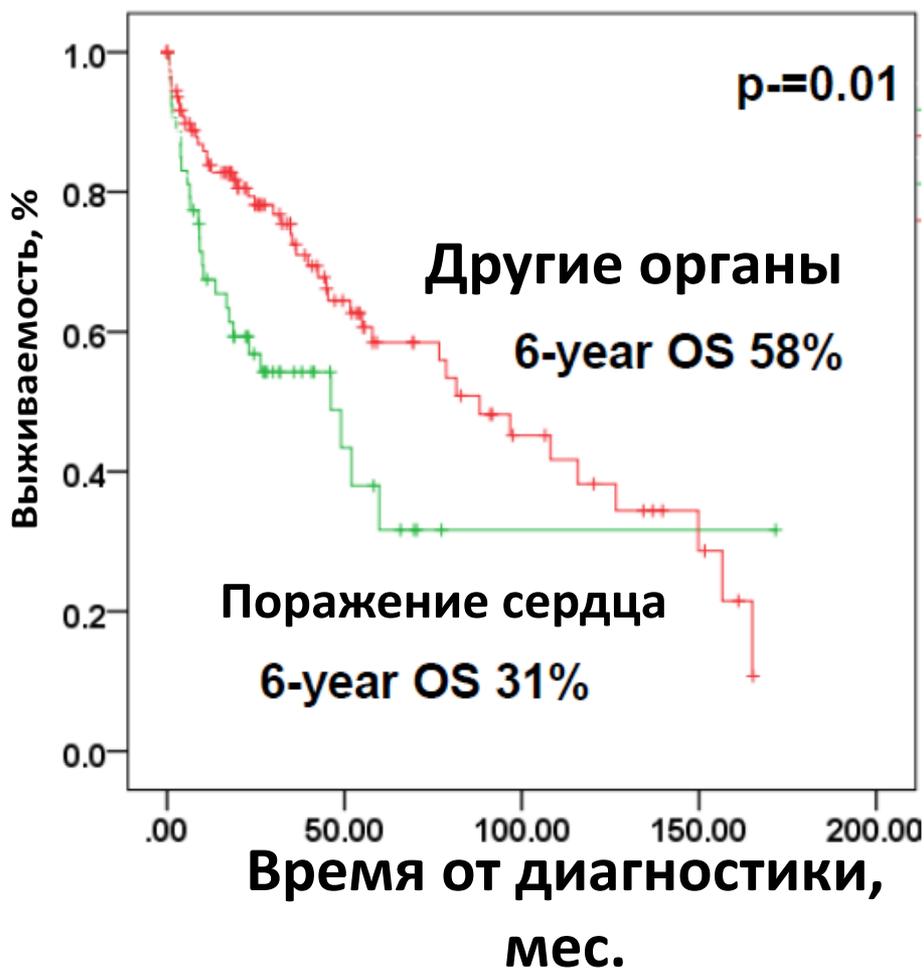
Режимы ПХТ на основе
бортезомиба/леналидомида

Наблюдение **

* Высокий риск = стадия Mayo III (сTnT >0,035 мкг/л и NT-ProBNP >332 нг/л)

** Начать альтернативное лечение, если возникает органная прогрессия в любое время

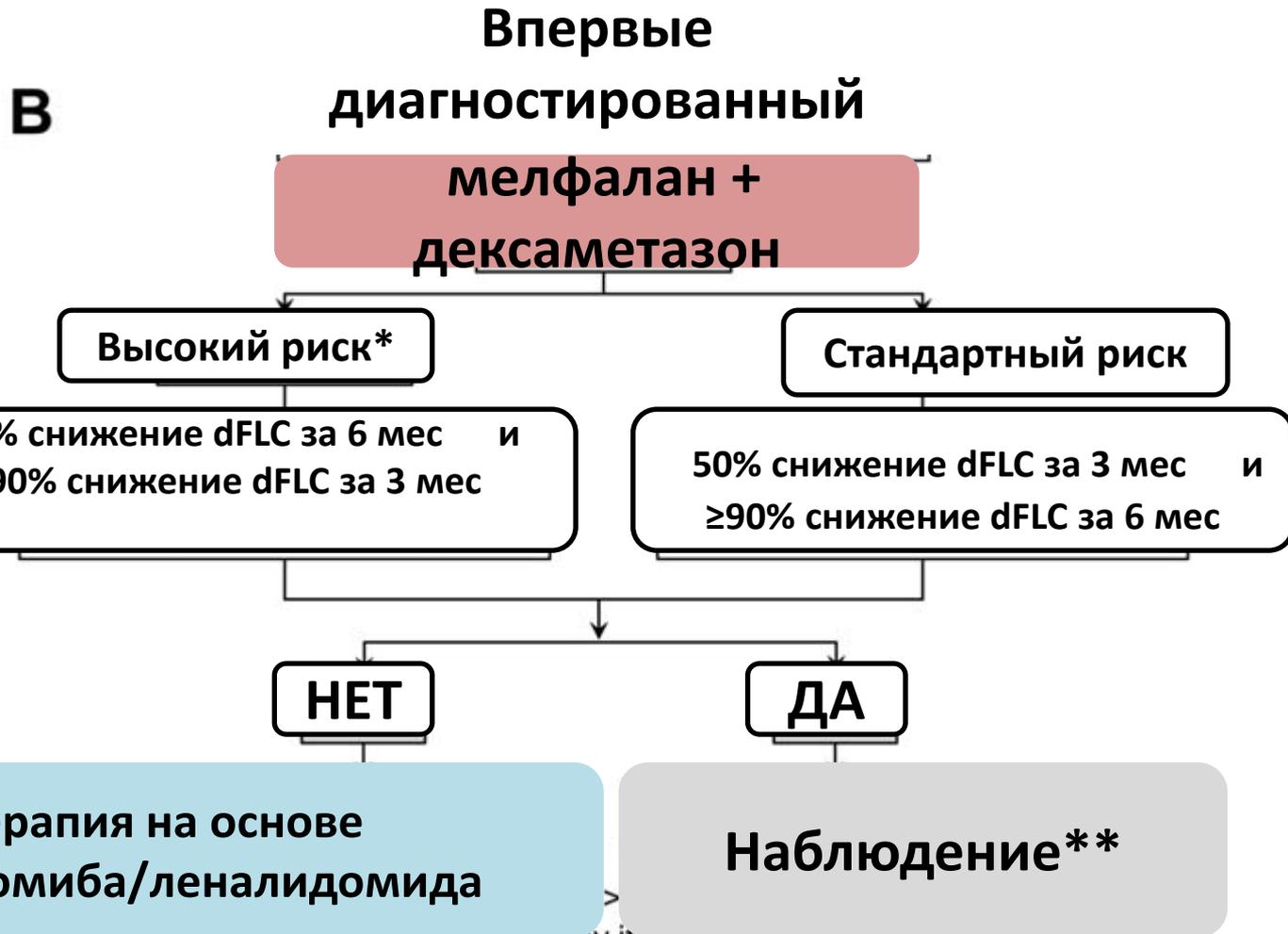
Любое поражение сердца и ≥ 2 органов поражения ассоциировано с плохим прогнозом



Критерии возможности ТСПК для AL амилоидоза (клиника Mayo)

- Физиологический возраст менее 70 лет
- Общесоматический статус менее или равен 2
- Класс СН по NYHA I/II
- Сердечный тропонин T < 0,06 нг/мл
- Систолическое АД более 90 мм рт ст
- Клиренс креатинина ≥ 30 мл/мин/1,73 м² (за исключением проводимого продленного диализа)
- Менее чем 3 органа значительного поражения

Алгоритм лечения больных AL амилоидозом, не-подходящих для ATСК



*Высокий риск = стадия Mayo III (сTnT >0,035 мкг/л и NT-ProBNP >332 нг/л)

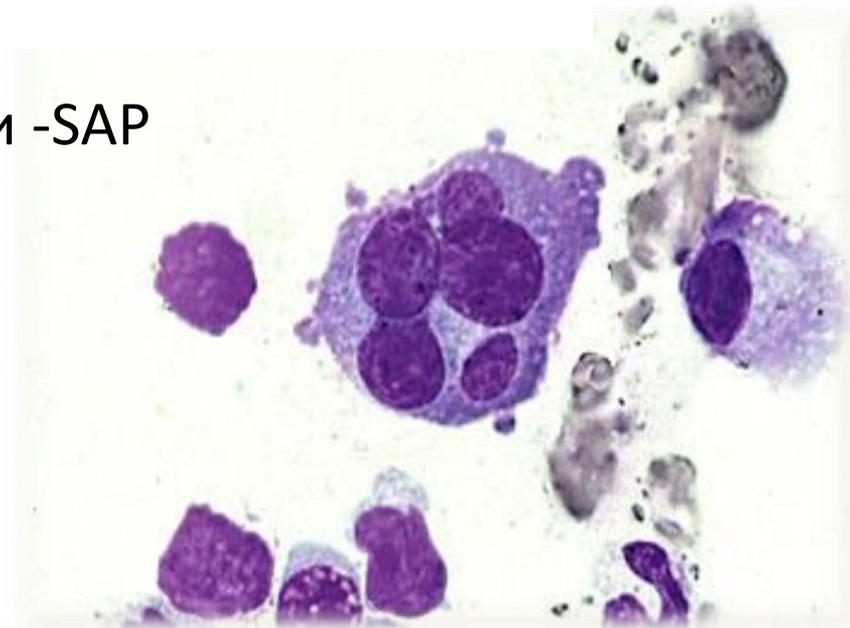
** Начать альтернативное лечение, если возникает органная прогрессия в любое время

Новые подходы к терапии

- ❑ Ингибирование сывороточного компонента Р - СРНPS - способствует нейтрализации циркулирующего Р-компонента
- ❑ Иммунотерапия – разработка антител к амилоидным фибриллам, антигенам плазматических клеток

Моноклональное антитело анти CD 138 и CD38

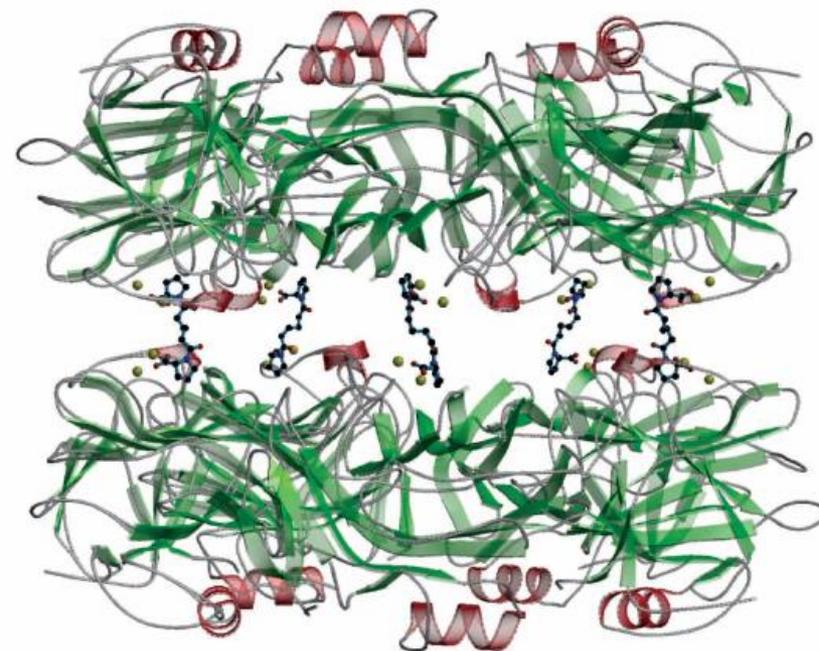
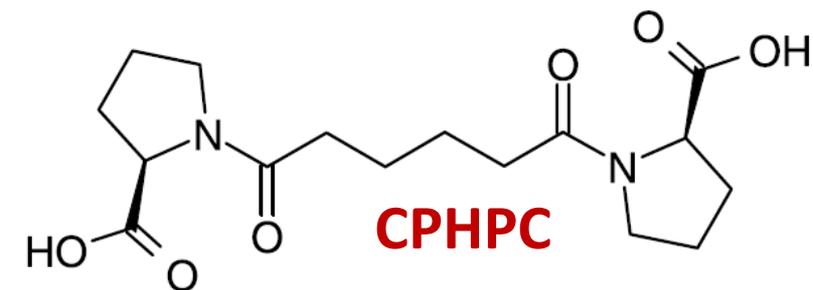
- ❑ Моноклональное антитело анти -SAP



Targeted pharmacological depletion of serum amyloid P component for treatment of human amyloidosis

M. B. Pepys*, J. Herbert*, W. L. Hutchinson*, G. A. Tennent*, H. J. Lachmann*, J. R. Gallimore*, L. B. Lovat*, T. Bartfalvi†‡, A. Alanine†, C. Hertel†, T. Hoffmann†, R. Jakob-Roetne†, R. D. Norcross†, J. A. Kemp†, K. Yamamura§, M. Suzuki§, G. W. Taylor||, S. Murray||, D. Thompson¶, A. Purvis¶, S. Kolstoe¶, S. P. Wood¶ & P. N. Hawkins*

NATURE | VOL 417 | 16 MAY 2002 |



13th International Myeloma Workshop, Paris, France - May 3-6, 2011

THERAPEUTIC ELIMINATION OF AMYLOID DEPOSITS: IS IT POSSIBLE?

M.B. PEPYS

CENTRE FOR AMYLOIDOSIS AND ACUTE PHASE PROTEINS AND UK NATIONAL AMYLOIDOSIS CENTRE, DIVISION OF MEDICINE, ROYAL FREE CAMPUS UNIVERSITY COLLEGE LONDON, LONDON, UK

- **CPHPC +
Mo-anti hu SAP IgG
(трангенные мыши:
Am+hu SAP)**

CPHPC [(R)-1-[6-((R)-2-карбокси-пирролидин-1-у1)-6-оксо-гексаноил]пирролидин-2-карбоксилловая кислота]
Сывороточный амилоидный P компонент (SAP)

Антиамилоидная иммунотерапия

химерного фибрил-реактивного моноклонального антитела 11-1F4 (CAEL-101) у пациентов с амилоидозом AL^{ТОВ}

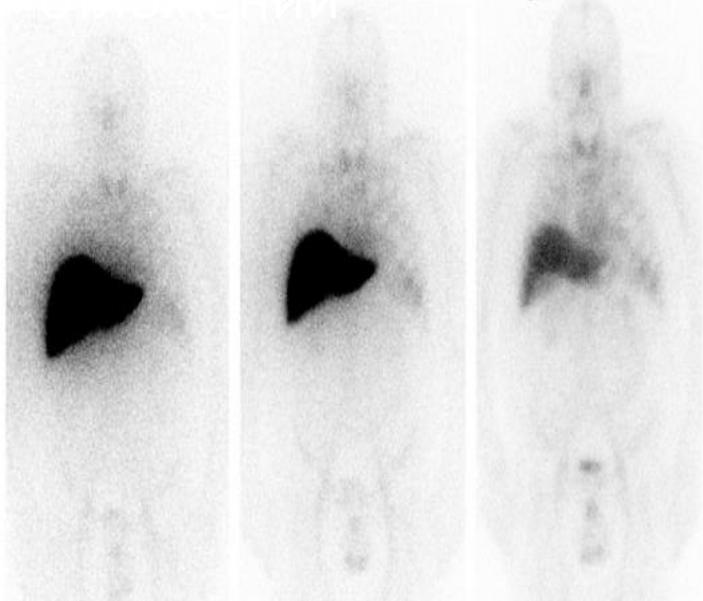
SAP в плазме с использованием

Анти-SAP в фильтрах

(Дезамизумаб) для тканевых

Al. amyloidosis

42 days after first dose 42 days after second dose



Адаптировано Richards et al, NEJM 2015;373(12):1106-14

завершили

лечения

Фаза 1a

Однократная инфузия на 1-й неделе

Доза: 0,5 мг / м²
до 500 мг / м²
(N = 8)

Фаза 1b

Еженедельная инфузия IV в течение 4 недель на неделях 1-4 Доза: 0,5, 5, 10, 50, 100, 250 и 500 мг / м²

(N = 19)

• N = 24

- 12/18 (67%) общий ответ
- 8/12 сердечный ответ
- 5/10 почечной ответ
- Нет прогрессирования по органам
- Среднее время ответа: 3 недели

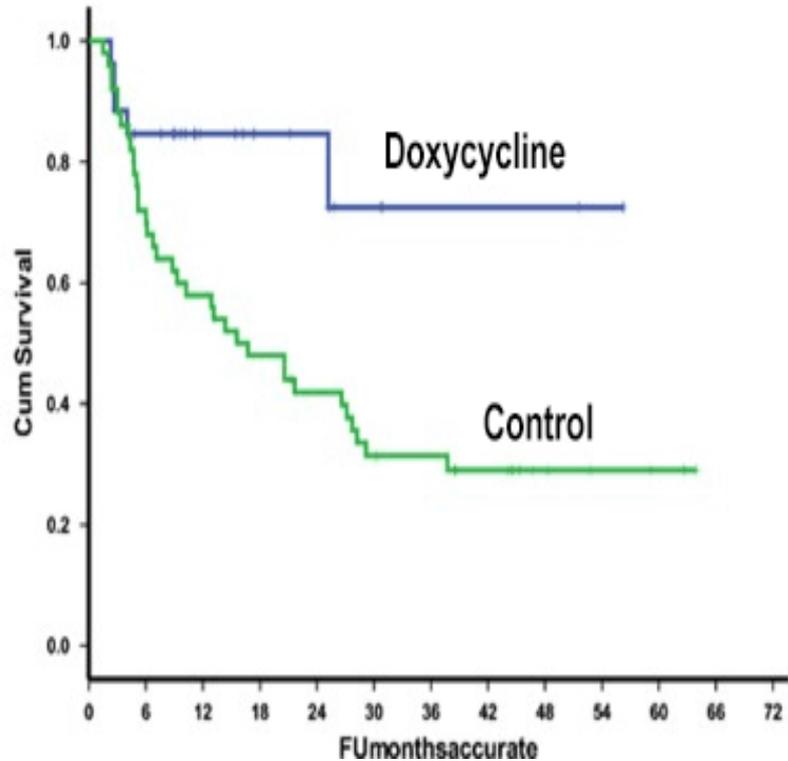
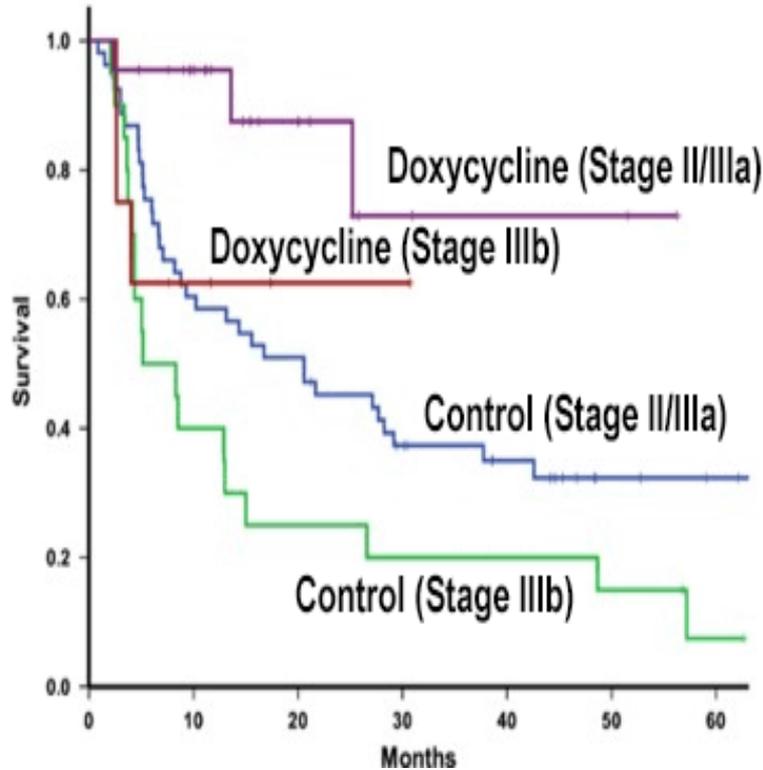
Richards CV et al, ASH 2017 (Abstract 509) oral presentation;

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02245867

Доксициклин снижает токсичность свободных легких цепей

30 пациентов получали ХТ+доксициклин до начала терапии
73 пациента контрольная группа группа контроля бортезомиб+

2х летняя ОВ 82% vs 40%, $p < 0,001$
100дичная ОВ 84% vs 58%, $p = 0,012$



Лечение ТТА

- ортотопическая трансплантация печени/ сердца (OLT и OHT) при появлении первых симптомов
- Клинические параметры, определяющие выживаемость после трансплантации печени:
 - возраст моложе 50 лет
 - длительность заболевания менее 7 лет
 - женский пол
 - модифицированный ИМТ более 600
 - нормальная автономная регуляция сосудистого тонуса и функции мочевого пузыря
 - отсутствие амилоидной кардиомиопатии
 - мутация V30M
- трансплантация печени позволяет элиминировать мутантный транстретин, но в ряде случаев сохраняется поражение сердца транстретином дикого (нормальный) типа

Малые молекулы для лечения ТТРА

Препарат	Механизм	Статус	Прием	Дозирование
Diflunisal	Стабилизация ТТР	Исследование III фазы	в рот	250 мг 2 раза в день
Tafamidis	Стабилизация ТТР	Частично одобрен	В рот	20 мг 1 раз в день
Доксициклин тауродезоксихолевая кислота	деструкция амилоида	Исследование II фазы	В рот	100 мг 2 раза в день или 250 мг 3 раза в день
Антисенс олигонуклеотиды	Супрессия ТТР	Исследование II/III фазы	В/в или п/к	Не определено
Малые интерферирующие РНК	Супрессия ТТР	Исследование II/III фазы	В рот или п/к	Не определено

Медикаментозное лечение

- стабилизация тетрамеров транстиретина (ТТР) (дифлюнизал – НПВС ; tafamid),
- Антисенс олигонуклеотиды (ASO) , направленные против человеческого I84S транстиретина , супрессируют транскрипцию ТТР и РНК трансляцию
- Эпигаллокатехин-3-галлат (EGCG) – полифенол, выделенный из зеленого чая – стабилизирует циркулирующие тетрамеры ТТР и пре – фибриллярное отложение ТТР
- Resveratrol – полифенол из кожуры винограда - стабилизирует циркулирующие тетрамеры ТТР, связывая карман транспорта тироксина
- Доксациклин – тетрациклиновый антибиотик

Заключение

- Результаты лечения амилоидоза зависят от ранней диагностики
- В лечении AL амилоидоза широко используется ВДХ и аутоТСК
- Лечение транстиретинового амилоидоза находится в стадии разработки