



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

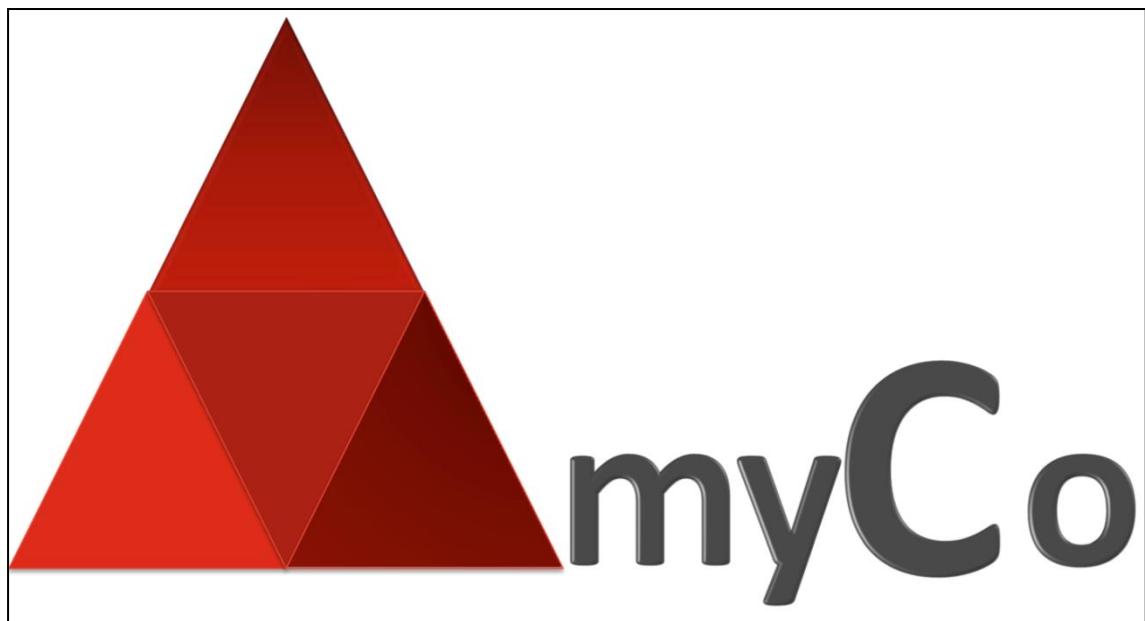
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΗΣ

ΠΜΣ «ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Δημιουργία βάσης δεδομένων για ασθένειες που
σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων»



ΓΕΩΡΓΙΑ ΝΑΣΗ

ΒΙΟΛΟΓΟΣ

ΑΘΗΝΑ 2019



HELLENIC REPUBLIC

**National and Kapodistrian
University of Athens**

— EST. 1837 —

SCHOOL OF SCIENCE

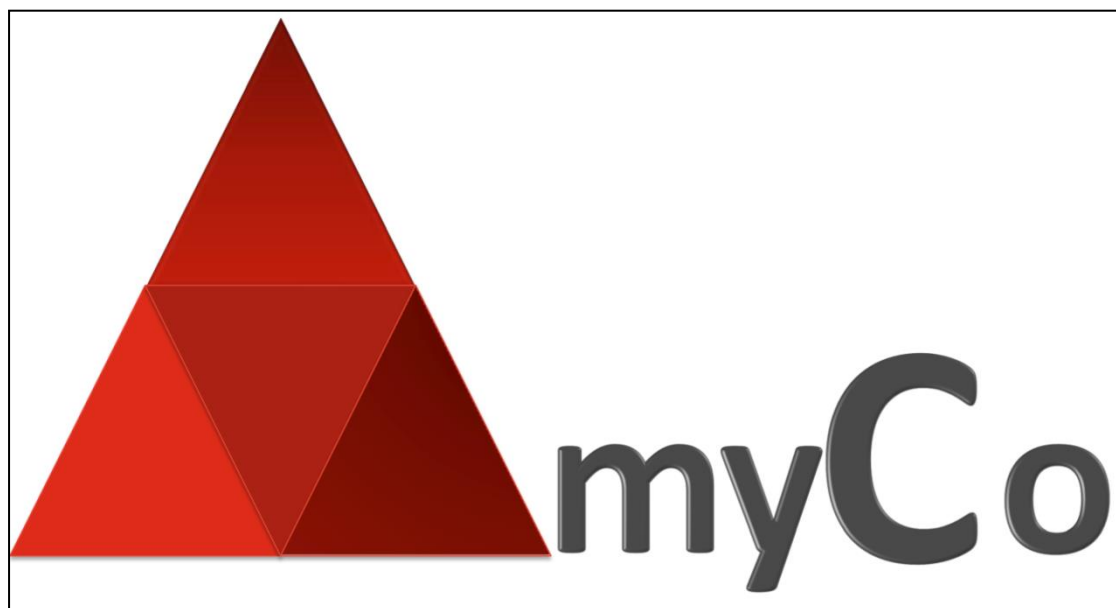
DEPARTMENT OF BIOLOGY

SECTION OF CELL BIOLOGY AND BIOPHYSICS

MASTER IN «BIOINFORMATICS»

Master Diploma Thesis

«Creation of a database for diseases associated
with amyloid deposition»



GEORGIA NASI

BIOLOGIST

ATHENS 2019



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ

Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών

— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΣΧΟΛΗ ΘΕΤΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ

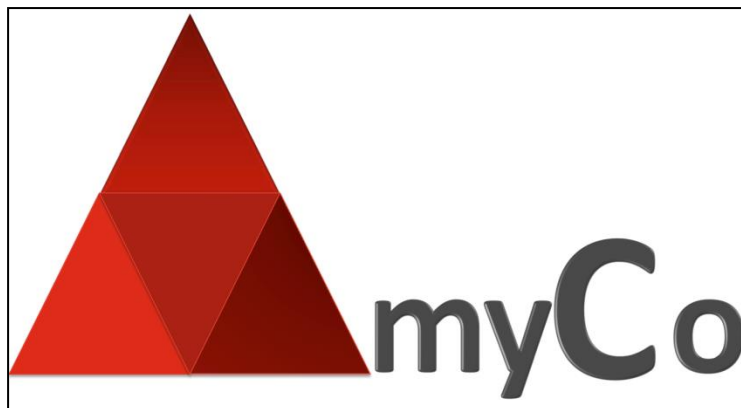
ΤΜΗΜΑ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΒΙΟΛΟΓΙΑΣ ΚΥΤΤΑΡΟΥ ΚΑΙ ΒΙΟΦΥΣΙΚΗΣ

ΠΜΣ «ΒΙΟΠΛΗΡΟΦΟΡΙΚΗ»

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

«Δημιουργία βάσης δεδομένων για ασθένειες που σχετίζονται με την εναπόθεση
αμυλοειδών ινιδίων»



Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Επίκουρη Καθηγήτρια Βασιλική Οικονομίδου (Επιβλέπουσα)

*Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής,
Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο*

Ομότιμος Καθηγητής Σταύρος Χαμόδρακας

*Τομέας Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής,
Τμήμα Βιολογίας, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο*

Ερευνήτρια Β' Ευαγγελία Χρυσίνα

*Ινστιτούτο Βιολογίας, Φαρμακευτικής Χημείας και
Βιοτεχνολογίας, Εθνικό Ίδρυμα Ερευνών*

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η παρούσα **Διπλωματική Εργασία** με θέμα «Δημιουργία βάσης δεδομένων για ασθένειες που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων» πραγματοποιήθηκε στο Εργαστήριο Βιοφυσικής και Βιοπληροφορικής, του Τομέα Βιολογίας Κυττάρου και Βιοφυσικής, του Τμήματος Βιολογίας, του Εθνικού και Καποδιστριακού Πανεπιστημίου Αθηνών, στα πλαίσια του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών «Βιοπληροφορική» υπό την επίβλεψη της Επίκουρης Καθηγήτριας Βασιλικής Οικονομίδου.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω όλους όσους συνέβαλαν με οποιονδήποτε τρόπο στην επιτυχή εκπόνηση αυτής της διπλωματικής εργασίας. Θα πρέπει να ευχαριστήσω ιδιαίτερα την **Επίκουρη Καθηγήτρια Βασιλική Οικονομίδου** για την πολύτιμη καθοδήγησή της και την εμπιστοσύνη και εκτίμηση που μου έδειξε από τα προπτυχιακά μου ακόμα χρόνια. Ευχαριστώ θερμά για το καθημερινό αμείωτο ενδιαφέρον της σε πάσης φύσεως ζητήματα. Την ευχαριστώ για την ευκαιρία που μου έδωσε να συνδυάσω τα θέματα που με απασχολούσαν ως προπτυχιακή φοιτήτρια στη Βιοφυσική με τον «κόσμο» της Βιοπληροφορικής. Τέλος, θα ήθελα να την ευχαριστήσω για το ευδιάθετο κλίμα που δημιουργεί στο εργαστήριο ακόμα κι όταν αντιμετωπίζουμε δυσκολίες στα ερευνητικά δρώμενα.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον **Ομότιμο Καθηγητή Σταύρο Χαμόδρακα** για το προσωπικό ενδιαφέρον του για την πορεία μου εντός και εκτός του εργαστηρίου. Η επιστημονική του γνώση, η πολυετής εμπειρία του και η συνεχής παρουσία του μας εμπνέουν και μας μεταδίδουν την αγάπη για την επιστήμη.

Θερμές ευχαριστίες οφείλω και στην **Ερευνήτρια Β' Δρ. Ε. Χρυσίνα** για το υπέροχο κλίμα συνεργασίας που έχουμε και την άμεση ανταπόκρισή της σε οποιοδήποτε ερώτημα μου προκύπτει.

Δε θα μπορούσα να μην ευχαριστήσω την **Δρ. Ζωή Λίτου** και τον **Δρ. Νίκο Παπανδρέου** για την βοήθειά τους στο εργαστήριο. Ευχαριστώ την **Δρ. Ζωή Λίτου** που με υπομονή έλεγξε όλα τα δεδομένα της παρούσας διπλωματικής καθώς και τον **Δρ. Νίκο Παπανδρέου** για το ευχάριστο κλίμα συνεργασίας και την άμεση βοήθειά του σε οποιοδήποτε πρόβλημα προέκυπτε.

Σε αυτό το σημείο θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά την **Δρ. Εβίτα Τσιολάκη** και την **Υποψήφια Διδάκτορα Κατερίνα Νάστου**, των οποίων οι γνώσεις και οι συμβουλές ήταν σημαντικές για την ολοκλήρωση της παρούσας εργασίας. Την **Δρ. Εβίτα Τσιολάκη** την ευχαριστώ που με βοήθησε να διευρύνω τις γνώσεις μου γύρω από τον τομέα των αμυλοειδών καθώς και για την παρότρυνσή της να δοκιμάζω συνεχώς τις δυνάμεις μου. Την **Υποψήφια Διδάκτορα Κατερίνα Νάστου** την ευχαριστώ από καρδιάς για τις πολύωρες συζητήσεις μας τόσο για θέματα βιοπληροφορικής όσο και αμυλοειδών. Η υπομονή της και η επιμονή της ήταν καθοριστικές για την ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής.

Ακόμη, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον **Υποψήφιο Διδάκτορα Φώτη Μπαλτούμα** για τις εποικοδομητικές συμβουλές του.

Έπειτα, θα ήθελα να ευχαριστήσω **όλα τα μέλη και τους φοιτητές** που βρίσκονταν στο εργαστήριο κατά τη διεξαγωγή της συγκεκριμένης εργασίας, για το φιλικό κλίμα συνεργασίας που έκανε την παραμονή στο εργαστήριο ιδιαίτερα ευχάριστη.

Ακόμη, ευχαριστώ θερμά το **Ίδρυμα Μποδοσάκη** για την χορήγηση υποτροφίας κατά το ακαδημαϊκό έτος 2017-2018, χάρη στο οποίο οι σπουδές μου και η ολοκλήρωση της παρούσας διπλωματικής εργασίας έγιναν πιο εύκολες.

Κλείνοντας, θα ήθελα να ευχαριστήσω την **οικογένειά** μου και τους **φίλους** μου, για την αγάπη τους και την υποστήριξη που μου προσφέρουν όλα αυτά τα χρόνια.

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΡΟΛΟΓΟΣ	7
ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	9
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	11
ABSTRACT.....	13
1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	15
1.1 Αμυλοειδώσεις.....	15
1.2 Συστατικά των αμυλοειδών εναποθέσεων	15
1.3 Κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων	22
1.3.1 Οργανοεξαρτώμενες και συστημικές αμυλοειδώσεις	22
1.3.2 Σποραδικές, κληρονομούμενες και ιατρογενείς αμυλοειδώσεις	25
1.3.3 Πρωτογενείς και δευτερογενείς αμυλοειδώσεις	28
1.4 Βάσεις δεδομένων ασθενειών.....	30
1.4.1 Γενικές βάσεις δεδομένων ασθενειών	30
1.4.2 Βάσεις δεδομένων για τις αμυλοειδώσεις.....	34
1.5 Στόχος.....	42
2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ	43
2.1 Συλλογή δεδομένων και κατηγοριοποίηση	43
2.1.1 Κατηγορία Amyloidosis (Αμυλοείδωση).....	44
2.1.2 Κατηγορία Clinical conditions associated with amyloidoses (Κλινικές καταστάσεις σχετιζόμενες με αμυλοειδώσεις).....	68
2.2 Ονοματολογία των ασθενειών στην AmyCo	71
2.3 Επιπλέον χαρακτηριστικά της AmyCo	71
2.4 Κατασκευή της βάσης δεδομένων.....	73
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	75
3.1 Σχήμα της βάσης δεδομένων.....	75

3.1.1	Πίνακας των ασθενειών.....	76
3.1.2	Πίνακας των πρωτεϊνών	76
3.1.3	Πίνακας συσχέτισης των πρωτεϊνών με τις ασθένειες	77
3.1.4	Πίνακας σύνδεσης των ασθενειών των δύο κατηγοριών	78
3.1.5	Πίνακας των εναλλακτικών ονομάτων	78
3.1.6	Πίνακας βάσεων δεδομένων	78
3.1.7	Πίνακας των αναφορών.....	79
3.2	Απλές αναζητήσεις στη βάση δεδομένων	80
4	ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	89
5	ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	103
6	Βιβλιογραφία	105
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι	122
	ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ	124

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Τα αμυλοειδή ινίδια σχηματίζονται όταν διαλυτές πρωτεΐνες αυτοσυγκροτούνται σε αδιάλυτα, υψηλά οργανωμένα συσσωματώματα. Η εναπόθεση των ινιδίων αυτών σε ποικίλους ιστούς και όργανα οδηγεί στην εμφάνιση ενός συνόλου ασθενειών που ονομάζονται «αμυλοειδώσεις». Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων έχει καταγραφεί σε πλήθος παθολογικών καταστάσεων, συμπεριλαμβανομένων γνωστών νευροεκφυλιστικών και ενδοκρινικών ασθενειών. Επιπρόσθετα, διάφορες αμυλοειδώσεις έχουν καταγραφεί ως σπάνιες επιπλοκές σε πολλές άλλες παθολογικές καταστάσεις.

Σε μία προσπάθεια να αποκτηθεί μία συνολική εικόνα για αυτές τις ασθένειες πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτηση, με στόχο τη δημιουργία μίας ολοκληρωμένης συλλογής των κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Σε αυτή τη διπλωματική εργασία, παρουσιάζεται μία βάση δεδομένων για αμυλοειδώσεις και για ασθένειες που συσχετίζονται με αυτές, η οποία ονομάζεται AmyCo. Στην πρώτη της έκδοση περιέχει πληροφορίες για 75 ασθένειες, που χωρίζονται σε δύο μεγάλες κατηγορίες: Στην «Αμυλοειδώσεις» και στην «Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την εμφάνιση αμυλοειδωσής». Κάθε εγγραφή στη βάση έχει εμπλουτιστεί με δεδομένα που αφορούν την πρωτεΐνη που συσσωματώνεται, άλλα πρωτεϊνικά συστατικών αμυλοειδών εναποθέσεων (συν-εναποτεθειμένες πρωτεΐνες) και τους ιστούς ή τα όργανα που επηρεάζονται στην εκάστοτε ασθένεια. Ακόμη, οι εγγραφές της βάσης διαθέτουν εκτενή σχολιασμό και αναφορές στις ελεύθερα διαθέσιμες βάσεις δεδομένων ICD-10, MeSH, OMIM, PubMed, AmyPro και UniProtKB. Η AmyCo αποτελεί την πρώτη προσπάθεια ενοποίησης της ετερογενούς ομάδας των αμυλοειδώσεων σε μία σύγχρονη και καλά ενημερωμένη, ελεύθερα διαθέσιμη βάση δεδομένων.

ABSTRACT

Amyloid fibrils are formed when soluble proteins self-assemble into insoluble, highly ordered aggregates. “Amyloidosis” is a term used to describe a broad class of diseases caused by the deposition of amyloid fibrils in various human organs and tissues. Impressively, amyloid fibril deposition has been also recorded as the complication in a number of pathological conditions, including well-known neurodegenerative or endocrine diseases. Moreover, amyloidosis has been recorded as a rare complication in many other pathological conditions.

In an effort to gain an overview of these diseases a literature review was performed, aiming to create a comprehensive repository for amyloidoses and other clinical conditions related to amyloid deposition. In this thesis, we present AmyCo, a database of amyloidoses and diseases related to amyloid deposition. Currently, it contains information about 75 diseases, classified based on their association with amyloid deposition in 2 major categories, namely “Amyloidoses” and “Clinical conditions associated with amyloidosis”. Each database entry is annotated with the amyloidogenic precursor protein (causative protein), other components of amyloid deposits (co-deposited proteins) and affected tissues or organs. Database entries are also supplemented with appropriate detailed annotation and are referenced to ICD-10, MeSH, OMIM, PubMed, AmyPro and UniProtKB databases. AmyCo is the first attempt to collect the diverse group of amyloidoses into an updated and freely available database.

1 ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Αμυλοειδώσεις

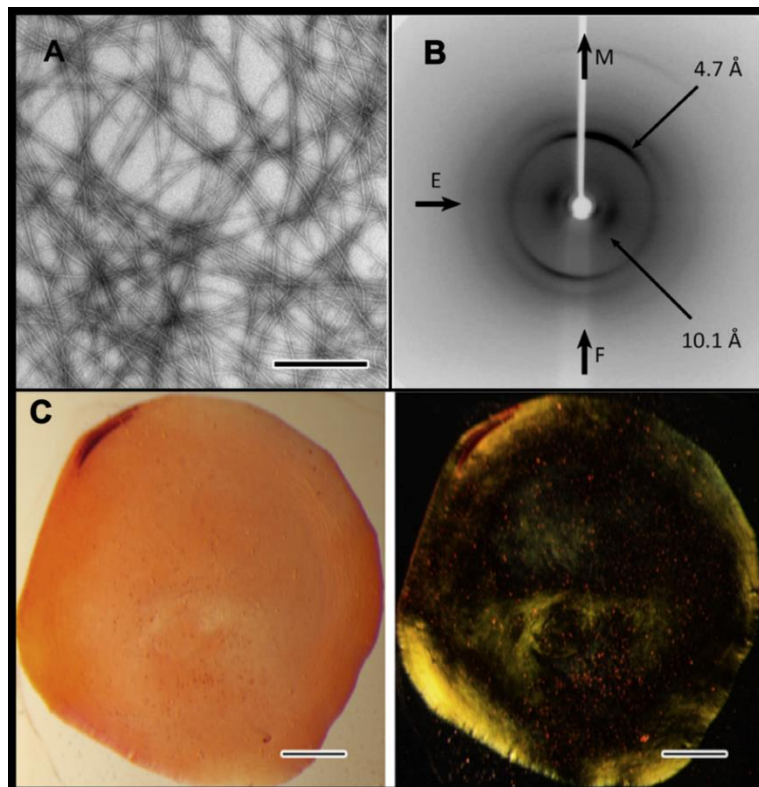
Η αδυναμία ορισμένων πρωτεϊνών να αποκτήσουν, ή να διατηρήσουν, τη φυσιολογική τρισδιάστατη στερεοδιάταξή τους οδηγεί στην εμφάνιση ενός πλήθους διαφορετικών παθολογικών καταστάσεων. Οι παθολογικές αυτές καταστάσεις αναφέρονται συχνά ως **ασθένειες που προκύπτουν εξαιτίας του μη φυσιολογικού διπλώματος των πρωτεϊνικών μορίων** (*protein misfolding diseases*) ή **στερεοδιαταξικές ασθένειες** (*protein conformational diseases*), καθώς περιλαμβάνουν καταστάσεις στις οποίες ένα λάθος στη διαδικασία διπλώματος της πρωτεΐνης, οδηγεί στην ελάττωση της ποσότητας που υπάρχει διαθέσιμη για να επιτελέσει το φυσιολογικό της ρόλο (Chiti and Dobson, 2006).

Μία μεγάλη ομάδα ασθενειών που σχετίζεται με το μη φυσιολογικό δίπλωμα των πρωτεϊνών είναι οι **αμυλοειδώσεις**, οι οποίες προκαλούνται από την εναπόθεση συγκεκριμένου τύπου **συσσωματωμάτων** σε διάφορα όργανα και ιστούς. Τα συσσωματώματα αυτά είναι γνωστά ως **αμυλοειδή ινίδια** και εναποτίθενται είτε **εξωκυτταρικά**, σχηματίζοντας δομές που ονομάζονται **αμυλοειδείς πλάκες** (*amyloid plaques*), είτε **ενδοκυτταρικά**, τα λεγόμενα **ενδοκυτταρικά έγκλειστα** (*intracellular inclusions*). Τα εξωκυτταρικά ευρήματα αμυλοειδών ινιδίων σε όργανα και ιστούς αναφέρονται συχνά με τον όρο αμυλοειδείς εναποθέσεις (*amyloid deposits*) (Westermarck et al., 2005). Η πρώτη ένδειξη ότι οι στερεοδιαταξικές αλλαγές των πρωτεϊνών οδηγούν σε παθολογικές καταστάσεις βασίστηκε στις μελέτες του ερευνητή Alzheimer, από τον οποίο πήρε και το όνομα της η νευροεκφυλιστική διαταραχή την οποία μελετούσε (Alzheimer et al., 1995).

1.2 Συστατικά των αμυλοειδών εναποθέσεων

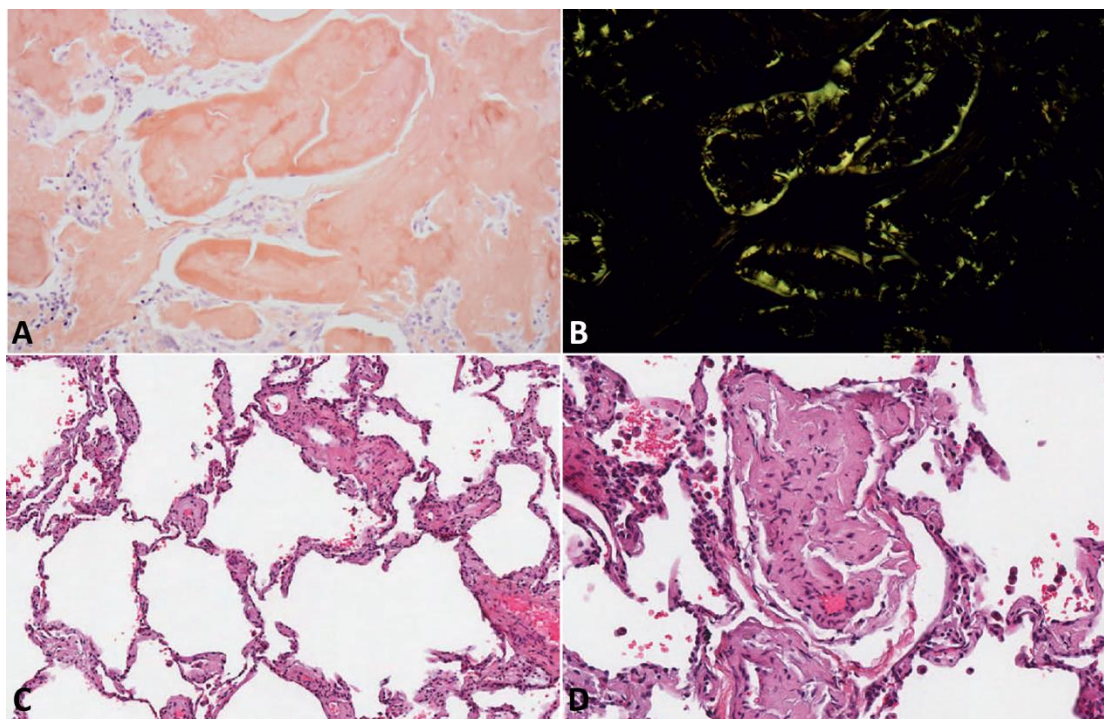
Οι πρωτεΐνες οι οποίες σχηματίζουν τα αμυλοειδή ινίδια χαρακτηρίζονται ως **πρωτεΐνες «με τάση να δημιουργούν αμυλοειδή ινίδια»** ή **«αμυλοειδογόνες**

πρωτεΐνες» (Harrison et al., 2007). Οι πρωτεΐνες αυτές συντίθενται στο ανθρώπινο σώμα σε διάφορα σημεία, εκκρίνονται στο πλάσμα μεταφερόμενες μέσω της κυκλοφορίας και εναποτίθενται στους ιστούς με τη μορφή προϊνιδιακών συσσωματωμάτων ή και ώριμων ινιδίων. Τουλάχιστον **37 διαφορετικές πρωτεΐνες** (Benson et al., 2019) έχουν συσχετιστεί με το σχηματισμό αμυλοειδών ινιδίων και την εναπόθεσή τους σε διάφορους ιστούς. Οι πρωτεΐνες αυτές αποτελούν ένα ιδιαίτερο σύνολο μορίων καθώς στη φυσιολογική τους κατάσταση διαφέρουν ως προς τη λειτουργία, την αμινοξική ακολουθία και τη δομή, αλλά μοιράζονται βασικά δομικά και μορφολογικά χαρακτηριστικά στο «λάθος» δίπλωμά τους (Chiti and Dobson, 2006; Chiti and Dobson, 2009). Το σύνολο των αμυλοειδογόνων μορίων αυξάνεται συνεχώς, καθώς κάτω από συγκεκριμένες συνθήκες όλο και περισσότερες πρωτεΐνες ή πεπτίδια, που προηγουμένως δεν είχαν συσχετιστεί με κάποια αμυλοείδωση, εμφανίζουν τάση για συσσωμάτωση και σχηματισμό αμυλοειδών ινιδίων (Dobson, 1999; Louros et al., 2015; Tsiolaki et al., 2017a; Tsiolaki et al., 2018; Tsiolaki et al., 2017c). Η ιδιότητα της δημιουργίας αμυλοειδών ινιδίων ονομάζεται **αμυλοειδογονικότητα**.



Εικόνα 1. Τα κριτήρια των αμυλοειδών ινιδίων. Α) Η εικόνα των αμυλοειδών ινιδίων όπως παρατηρείται με ηλεκτρονική μικροσκοπία διέλευσης. Τα ινίδια είναι ευθύγραμμα, αδιακλάδιστα και ακαθόριστου μήκους (*Bar: 500nm*), Β) Μικροφωτογραφία περιθλασιγράμματος ακτίνων-Χ, Γ) Χρώση Congo Red. Παρατήρηση με πολωμένο φως (αριστερά). Παρατήρηση με διασταυρωμένο πολωτή και αναλύτη (δεξιά) (*Bar: 400μm*) (Προσαρμογή από (Louros et al., 2017))

Η χημική ταυτοποίηση των πρωτεϊνών που σχηματίζουν αμυλοειδή ινίδια *in vivo* πραγματοποιείται μέσω των τεχνικών της ανοσοϊστοχημείας, της ανοσοαποτύπωσης, της φασματομετρίας μάζας, της αμινοξικής αλληλούχισης και της ανοσοηλεκτρονικής μικροσκοπίας. Προκειμένου να συμπεριληφθεί μία πρωτεΐνη στην επίσημη λίστα ονοματολογίας των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών της Διεθνούς Ένωσης των Αμυλοειδώσεων (ISA) είναι απαραίτητο η πρωτεΐνη που σχηματίζει τα αμυλοειδή ινίδια να έχει χαρακτηριστεί πλήρως ως προς την ακολουθία της καθώς και να έχει δημοσιευτεί η συγκεκριμένη παρατήρηση σε επιστημονικό περιοδικό που δημοσιεύει άρθρα με σύστημα κριτών (Sipe et al., 2016). Ακόμη, η αναγνώριση και ο χαρακτηρισμός των εναποθέσεων ως αμυλοειδείς στηρίζεται κατά κύριο λόγο στην αξιοποίηση της χρώσης με τη χρωστική Congo Red, με την οποία οι εναποθέσεις δίνουν ένα χαρακτηριστικό κιτρινοπράσινο χρώμα ύστερα από παρατήρηση κάτω από διασταυρωμένο πολωτή και αναλύτη πολωτικού μικροσκοπίου.



Εικόνα 2. A&B) Χρώση με Congo Red αμυλοειδών εναποθέσεων του πνεύμονα. Παρατήρηση με πολωμένο φως (A). Παρατήρηση με διασταυρωμένο πολωτή και αναλύτη (B). C&D) Χρώση με αιματοξυλίνη και ηωσίνη αμυλοειδών εναποθέσεων του πνεύμονα. (Προσαρμογή από (Khoor and Colby, 2017))

Ακόμη, μία σειρά εξειδικευμένων *in vitro* πειραματικών μεθοδολογιών αναπτύχθηκαν για την καταγραφή των χαρακτηριστικών των ινωδών δομών που προκύπτουν από την αυτοσυγκρότηση των παραπάνω πρωτεϊνών, καθώς και για την αξιολόγηση της ικανότητας πρωτεϊνών – που δεν έχουν συσχετιστεί με κάποια αμυλοείδωση – να σχηματίζουν αμυλοειδή ινίδια. Πιο συγκεκριμένα, τα αμυλοειδή ινίδια μετά από παρατήρηση σε **Ηλεκτρονικό Μικροσκόπιο Διέλευσης** εμφανίζονται ευθύγραμμα, αδιακλάδια, ομοιόμορφα με διάμετρο 70-120Å (Cohen and Calkins, 1959). Επιπλέον, μέσω της χρήσης της μεθοδολογίας της **περίθλασης των ακτίνων-Χ** σε προσανατολισμένες ίνες των ινιδίων, παράγονται χαρακτηριστικά περιθλασιγράμματα που υποδεικνύουν ότι τα ινίδια έχουν «cross-β» αρχιτεκτονική (Fandrich, 2007; Sunde and Blake, 1997). Τέλος, τα ινίδια αυτά δεσμεύουν ειδικά τη **χρωστική Congo Red** και εμφανίζουν διαγνωστική κιτρινοπράσινη διπλοθλαστικότητα, όταν παρατηρούνται σε πολωτικό μικροσκόπιο με διασταυρωμένο πολωτή και αναλύτη (Nilsson, 2004). Είναι απαραίτητο, να πληρούνται όλα τα παραπάνω για να χαρακτηριστεί μία πρωτεΐνη ως αμυλοειδογόνος.

Πίνακας 1. Οι αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες και το όργανο ή ο ιστός στον οποίο εναποτίθενται *in vivo* σύμφωνα με τη Διεθνή Ένωση των Αμυλοειδώσεων (International Society of Amyloidosis – ISA)(Benson et al., 2019).

Αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη	Πρόδρομη πρωτεΐνη	Συστημική (Σ) ή Εντοπισμένη (Ε) Αμυλοείδωση	Όργανο ή Ιστός
AL	Immunoglobulin light chain	Σ, Ε	Εκτός ΚΝΣ
AH	Immunoglobulin heavy chain	Σ, Ε	Εκτός ΚΝΣ
AA	(Apo)serum AA	Σ	Εκτός ΚΝΣ

Αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη	Πρόδρομη πρωτεΐνη	Συστημική (Σ) ή Εντοπισμένη (Ε) Αμυλοείδωση	Όργανο ή Ιστός
ATTR	Transthyretin	Σ, Ε	Καρδιά/ΠΝΣ/ΑΝΣ/Μάτια
Aβ ₂ M	β ₂ -microglobulin	Σ, Ε	Μυοσκελετικό σύστημα / ΑΝΣ
AApoAI	Apolipoprotein A-I	Σ	Καρδιά/Ήπαρ/ Συκώτι/ Νεφροί/ ΠΝΣ κ.α.
AApoAII	Apolipoprotein A-II	Σ	Νεφροί
AApoAIV	Apolipoprotein A-IV	Σ	Νεφροί
AApoCII	Apolipoprotein C-II	Σ	Νεφροί
AApoCIII	Apolipoprotein C-III	Σ	Νεφροί
AGel	Gelsolin	Σ	ΠΝΣ/ Κερατοειδής χιτώνας
ALys	Lysozyme	Σ	Νεφροί
ALECT2	Leukocyte chemotactic factor 2	Σ	Νεφροί
AFib	Fibrinogen α-chain	Σ	Νεφροί
ACys	Cystatin C	Σ	ΠΝΣ/ Δέρμα/ ΚΝΣ
ABri	ABriPP	Σ	ΚΝΣ
ADan	ADanPP	Ε	ΚΝΣ
Aβ	Aβ protein precursor	Ε	ΚΝΣ
AαSyn	α-Synuclein	Ε	ΚΝΣ
ATau	Tau	Ε	ΚΝΣ
APrP	Prion protein	Ε	ΚΝΣ
ACal	(Pro)calcitonin	Ε	Θυρεοειδής αδένας
AIAPP	Amylin/Islet Amyloid Polypeptide	Ε	Πάγκρεας
AANF	Atrial natriuretic factor	Ε	Καρδιά
APro	Prolactin	Ε	Υπόφυση
AIns	Insulin	Ε	Ινσουλίνωμα
ASPC	Lung surfactant protein	Ε	Πνεύμονες
AGal7	Galectin 7	Ε	Κερατοειδής χιτώνας
ACor	Corneodesmosin	Ε	Επιθηλιακός ιστός

Αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη	Πρόδρομη πρωτεΐνη	Συστημική (Σ) ή Εντοπισμένη (Ε) Αμυλοείδωση	Όργανο ή Ιστός
AMed	Lactadherin	E	Καρδιά
AKer	Kerato-epithelin	E	Κερατοειδής χιτώνας
ALac	Lactoferrin	E	Κερατοειδής χιτώνας
AOAPP	Odontogenic ameloblast-associated protein	E	Οδοντογενείς όγκοι των γνάθων
ASem1	Semenogelin I	E	Σπερματικά σωληνάρια
AEnf	Enfuvirtide	E	Αντιρετροϊκό φάρμακο
ACatK	Cathepsin K	E	Σχετιζόμενη με όγκους

ΚΝΣ: Κεντρικό Νευρικό Σύστημα, ΑΝΣ: Αυτόνομα Νευρικό Σύστημα, ΠΝΣ: Περιφερικό Νευρικό Σύστημα

Πίνακας 2. Οι αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες που δημιουργούν ενδοκυτταρικά έγκλειστα *in vivo*

Ενδοκυτταρικά έγκλειστα	Θέση εγκλείστων	Αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη	Παραδείγματα σχετικών ασθενειών
Lewy bodies	Νευρώνες	α -synuclein	Νόσος του Parkinson
Huntington bodies	Νευρώνες	PolyQ expanded huntingtin	Νόσος του Huntington
Hirano bodies	Νευρώνες	Actin	Νευροεκφυλιστικές διαταραχές
Collins bodies	Νευρώνες	Neuroserpin	Μορφές οικογενών ασθενειών άνοιας που σχετίζεται με πρεσενιλίνη
Μη προσδιορισμένα έγκλειστα	Νευρώνες, πολλά διαφορετικά κύτταρα	Ferritin	Μορφή οικογενούς νευροεκφυλιστικής διαταραχής
Neurofibrillary tangles	Νευρώνες	Tau	Νόσος του Alzheimer και άλλες διαταραχές του νευρικού συστήματος

Ενδοκυτταρικά έγκλειστα	Θέση εγκλείστων	Αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη	Παραδείγματα σχετικών ασθενειών
AαSyn	Νευρώνες	α-synuclein	Νόσος του Parkinson και άλλες διαταραχές του νευρικού συστήματος

Τα τελευταία χρόνια, ένα χαρακτηριστικό των αμυλοειδών εναποθέσεων που έχει τραβήξει την προσοχή των ερευνητών, είναι ότι εκτός από την κύρια αμυλοειδογόνο πρωτεΐνη κι **άλλα πρωτεϊνικά συστατικά** εντοπίζονται στις εναποθέσεις (Bergstrom et al., 2004; de Sousa et al., 2000; Morales et al., 2013). Αυτό το φαινόμενο είναι κοινό σε αρκετές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, όπως η Οικογενής Άνοια, Δανεζικού τύπου (*Familial Danish Dementia (FDD)*), όπου το αμυλοειδές Dan (ADan) και το Αβ πεπτιδίο συν-εντοπίζονται στις αμυλοειδείς εναποθέσεις (Holton et al., 2002) ή όπως η νόσος του Alzheimer (*Alzheimer Disease (AD)*), στην οποία πολλά πρωτεϊνικά συστατικά, **είτε μεμβρανικά είτε πρωτεΐνες του πλάσματος**, έχουν καταγραφεί στις αμυλοειδείς πλάκες διαφόρων περιπτώσεων (Guo et al., 2006; Levy et al., 2001; Martin-Rehrmann et al., 2005; Namba et al., 1991; Shoji et al., 1991). Μερικά από αυτά τα μόρια απαντώνται περισσότερο ή λιγότερο συχνά. Για παράδειγμα, το συστατικό P του αμυλοειδούς του ορού (*Serum amyloid P component (SAP)*) και η πρωτεογλυκάνη θειϊκής ηπαράνης (*Heparan Sulfate Proteoglycan (HSPG)*) εντοπίζονται στη πλειοψηφία των αμυλοειδών εναποθέσεων. Αν και η συσχέτιση των πρωτεογλυκανών και του SAP με τα αμυλοειδή έχει μελετηθεί λεπτομερώς, πολύ λιγότερα είναι γνωστά για τα υπόλοιπα πρωτεϊνικά συστατικά. Παρά την εκτεταμένη καταγραφή αυτού του φαινομένου, ο ρόλος των μορίων αυτών στην εμφάνιση και εξέλιξη των αμυλοειδών *in vivo*, κι επομένως και των ασθενειών που προκαλούν, δεν έχει ακόμη διαλευκανθεί (Benson et al., 2019).

1.3 Κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων

Ο όρος **αμυλοείδωση** έχει χρησιμοποιηθεί για να περιγράψει ένα **ετερογενές** σύνολο παθολογικών καταστάσεων, οι οποίες προκαλούνται από το λανθασμένο δίπλωμα πρωτεϊνών και την εναπόθεσή τους υπό τη μορφή υψηλά οργανωμένων πρωτεϊνικών πολυμερών, των **αμυλοειδών ινιδίων**. Μερικές από τις πιο γνωστές διαταραχές περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο σύνολο ασθενειών. Χαρακτηριστικά παραδείγματα είναι η **νόσος του Alzheimer** (Alzheimer et al., 1995; Glenner and Wong, 1984), μία από τις πιο γνωστές νευροεκφυλιστικές ασθένειες, και ο **σακχαρώδης διαβήτης τύπου II** (*Diabetes Mellitus, Type 2 (T2D)*), μία μεταβολική ασθένεια (Johnson et al., 1989; Westermark et al., 1987), οι οποίες επηρεάζουν εκατομμύρια ασθενών ετησίως. Αυτές είναι μόνο δύο από τις πολυάριθμες γνωστές ή λιγότερο γνωστές ασθένειες που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων (Eisenberg and Jucker, 2012).

Ένα ακόμη αξιοπρόσεκτο γεγονός είναι ότι **ορισμένες κλινικές καταστάσεις**, όπως διάφοροι **τύποι καρκίνου** (Azzopardi and Lehner, 1966; Hashimoto and Brownstein, 1973; Ogami et al., 1989; Ordi et al., 1993; Romero et al., 1997; Tschang, 1976) και άλλες σοβαρές ασθένειες (Alabi et al., 1991; Cohen et al., 1962; Fam et al., 1981; Yeoman and Wilson, 1947), μπορεί να παρουσιάσουν ως **επιπλοκή** την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων και επομένως οι ασθενείς να εμφανίσουν μια συγκεκριμένη αμυλοείδωση.

Μέχρι σήμερα, αρκετές προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί και διάφορα συστήματα έχουν προταθεί για την κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων, βασιζόμενα κυρίως σε κλινικούς παράγοντες (Husby and Sletten, 1986; Sipe et al., 2012; Westermark et al., 2007). Κάποια από αυτά τα συστήματα περιγράφονται ακολούθως

1.3.1 Οργανοεξαρτώμενες και συστημικές αμυλοειδώσεις

Όπως έχει διαπιστωθεί, οι εναποθέσεις των αμυλοειδών ινιδίων εντοπίζονται είτε σε **ένα συγκεκριμένο όργανο/ιστό** είτε σε **πολλαπλά όργανα** του σώματος,

έχοντας συνήθως θανατηφόρες συνέπειες. Βασιζόμενοι σ' αυτό, ένα από τα συστήματα κατηγοριοποίησης των αμυλοειδώσεων, το οποίο χρησιμοποιείται εκτεταμένα μέχρι και σήμερα, είναι η διάκρισή τους σε **οργανοεξαρτώμενες** (Westermarck, 2012; Westermarck et al., 2007) και **συστημικές αμυλοειδώσεις** (Blancas-Mejia and Ramirez-Alvarado, 2013; Falk et al., 1997).

Πιο συγκεκριμένα, στις **οργανοεξαρτώμενες αμυλοειδώσεις**, ή αλλιώς **τοπικές** αμυλοειδώσεις, η πρωτεΐνη συσσωματώνεται και εναποτίθεται **τοπικά**, δηλαδή **κοντά στο όργανο ή στον ιστό** στον οποίο εκφράζεται (Westermarck, 2012; Westermarck et al., 2007). Ενδεικτικά παραδείγματα αυτού του τύπου είναι η εναπόθεση της **προλακτίνης** στην υπόφυση (**προλακτίνωμα**), της **αμυλίνης** στα β-κύτταρα του παγκρέατος (**σακχαρώδης διαβήτης τύπου II**), των prions στον εγκέφαλο (σύνδρομο του **Gerstmann-Strauss-Scheinker**, **Kuru**, σύνδρομο του **Creutzfeldt-Jakob** κ.α.), της **καλσιτονίνης** στο θυρεοειδή αδένια (**μυελώδες καρκίνωμα του θυρεοειδούς**), και του **Αβ πεπτιδίου** στον εγκέφαλο (**νόσος του Alzheimer**). Φυσιολογικά, οι πρωτεΐνες αυτές εισέρχονται στη κυκλοφορία για να επιτελέσουν τον φυσιολογικό τους ρόλο, ωστόσο σε παθολογικές καταστάσεις τα υψηλά επίπεδα παραγωγής τους στην περιοχή που εκφράζονται, σε συνδυασμό με άλλους παράγοντες, όπως αλλαγές στο pH και τη θερμοκρασία, οδηγούν σε συγκεντρώσεις που ξεπερνούν τα κρίσιμα επίπεδα με αποτέλεσμα να εναποτίθενται τοπικά. Σ' αυτές τις περιπτώσεις, τα αμυλοειδή ινίδια εντοπίζονται ως εναποθέσεις κυρίως στον εξωκυτταρικό χώρο, οδηγώντας σταδιακά στην καταστροφή του οργάνου.

Πίνακας 3. Συχνά απαντώμενες οργανοεξαρτώμενες αμυλοειδώσεις

Ασθένεια	Κύριο συστατικό των εναποθέσεων
Νόσος του Alzheimer	Αβ πεπτίδιο
Νόσος του Parkinson	α-συνουκλεΐνη
Σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια	Prion φυσικού τύπου ή θραύσμα αυτού
Σακχαρώδης διαβήτης τύπου II	Αμυλίνη
Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς	Πρόδρομη μορφή καλσιτονίνης

Ασθένεια	Κύριο συστατικό των εναποθέσεων
Προλακτίνωμα	Προλακτίνη
Κολπική αμυλοείδωση της καρδιάς	Νατριουρητικό πεπτίδιο

Αντίθετα, στη περίπτωση των **συστημικών αμυλοειδώσεων**, η πρόδρομος μορφή της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης εκφράζεται σ' ένα σημείο, όπως το ήπαρ ή ο μυελός των οστών, εκκρίνεται στην κυκλοφορία στη διαλυτή της μορφή, μέσω της οποίας διανέμεται σε διάφορους ιστούς και όργανα, όπου και εναποτίθεται (Westermarck, 2012). Συνήθως εμφανίζονται ύστερα από παθολογικές καταστάσεις οι οποίες οδηγούν στη μεγάλη αύξηση της συγκέντρωσης ενός αμυλοειδογόνου πολυπεπτιδίου. Για παράδειγμα, στην περίπτωση της **μακροσφαιριναιμίας του Waldenström** (*Waldenström Macroglobulinemia*), μίας νεοπλασματικής διαταραχής των Β λεμφοκυττάρων, που χαρακτηρίζεται από την διήθηση του μυελού των οστών από έναν κλώνο λεμφοπλασμοκυττάρων, έχουμε υπερπαραγωγή μονοκλωνικών ανοσοσφαιρινών, με αποτέλεσμα μέσω της κυκλοφορίας του αίματος αυτά να εναποτίθενται στον εξωκυτταρικό χώρο πολλών οργάνων, οδηγώντας στην εμφάνιση της **αμυλοείδωσης της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών** (*AL αμυλοείδωση*) (Gertz et al., 1993). Σε άλλες περιπτώσεις συστημικών αμυλοειδώσεων, η αυξημένη συγκέντρωση μιας πρωτεΐνης και η επακόλουθη εναπόθεσή της μπορεί να οφείλεται στη **διαταραχή του μηχανισμού αποικοδόμησής** της. Βασικό παράδειγμα αποτελεί η σταδιακή **αύξηση της β₂-μικροσφαιρίνης** στους ιστούς στην αμυλοείδωση που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση (*Hemodialysis*) (Argiles et al., 1987).

Πίνακας 4. Συχνά απαντώμενες συστημικές αμυλοειδώσεις

Ασθένεια	Κύριο συστατικό των εναποθέσεων
Αμυλοείδωση της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Ελαφριές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών φυσικού τύπου ή θραύσματα ανοσοσφαιρινών
Αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Βαριές αλυσίδες ανοσοσφαιρινών φυσικού τύπου ή θραύσματα ανοσοσφαιρινών

Ασθένεια	Κύριο συστατικό των εναποθέσεων
Αμυλοείδωση της λυσοζύμης	Λυσοζύμη φυσικού τύπου
Αμυλοείδωση της β ₂ -μικροσφαιρίνης	β ₂ -μικροσφαιρίνη φυσικού τύπου ή με μεταλλαγές
AA αμυλοείδωση	Τμήματα της αμυλοειδούς πρωτεΐνης του πλάσματος Α
Αμυλοείδωση της επαγόμενης από λευκοκύτταρα χημειοταξίνης-2	Επαγόμενη από λευκοκύτταρα χημειοταξίνη-2

Μία ιδιαίτερη περίπτωση συστημικής αμυλοείδωσης είναι η **AL αμυλοείδωση**. Στην AL αμυλοείδωση, εναποθέσεις αμυλοειδών ινιδίων της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών εντοπίζονται σε μία ποικιλία οργάνων, όπως η καρδιά, το ήπαρ και ο γαστρεντερικός σωλήνας. Αξιοπρόσεκτο, όμως, είναι το γεγονός ότι σε ορισμένες περιπτώσεις παρατηρούνται αμυλοειδείς εναποθέσεις σε **κάποιο συγκεκριμένο όργανο**, παρά το ότι η αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη βρίσκεται στη κυκλοφορία (Westermarck, 2012). Ο λόγος για αυτόν τον «ιστικό τροπισμό» δεν είναι σαφής, αλλά η εμφάνιση επιλεγμένης εμπλοκής οργάνου σε περιπτώσεις όπου υπάρχει μονοκλωνική ανοσοσφαιρίνη στην κυκλοφορία υποδηλώνει ότι εντοπισμένες μορφές της AL αμυλοείδωσης μπορεί να είναι το αποτέλεσμα της στόχευσης της πρόδρομης πρωτεΐνης σε ένα συγκεκριμένο όργανο (Hamidi Asl et al., 1999). Η παρατήρηση αυτή υποδεικνύει ότι η κατηγοριοποίηση σε οργανοεξαρτώμενες και συστημικές αμυλοειδώσεις, αν και σε γενικές γραμμές είναι αποτελεσματική, δεν είναι πάντα απόλυτη.

1.3.2 Σποραδικές, κληρονομούμενες και ιατρογενείς αμυλοειδώσεις

Η παθογένεια των αμυλοειδώσεων είναι ιδιαίτερα περίπλοκη καθώς πολλοί παράγοντες παίζουν ρόλο. Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων προκαλείται ή επιταχύνεται από την **υπερβολική παραγωγή** μίας αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης φυσικού τύπου (Westermarck and Westermarck, 2009; Westermarck and Sletten, 1982) ή την **πρωτεολυτική πέψη** μιας

φυσιολογικής πρωτεΐνης σε κάποιο θραύσμα που είναι αμυλοειδογόνο (Chen et al., 2001; Haggqvist et al., 1999; Kim et al., 1999). Ακόμη υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες **κληρονομούμενες** (Abrahamson and Grubb, 1994; Benson, 2003; Pepys et al., 1993) ή **επίκτητες** μεταλλαγές (Comenzo et al., 1999) μεταβάλλουν την ακολουθία της πρωτεΐνης και συνεπώς επηρεάζουν τη φυσιολογική στερεοδιάταξή της. Από την άλλη, μερικές αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες, όπως η τρανσθυρετίνη ή η ινσουλίνη, έχουν την **εγγενή τάση** να μεταπίπτουν από την φυσιολογική τους στερεοδιάταξη σε αυτή των αμυλοειδών ινιδίων. Με βάση όλα τα παραπάνω, οι ερευνητές δημιούργησαν ένα σύστημα κατηγοριοποίησης χωρίζοντας τις αμυλοειδώσεις σε δύο κατηγορίες: τις **κληρονομούμενες** και τις **σποραδικές ή επίκτητες**.

Στις **κληρονομούμενες αμυλοειδώσεις**, μία παρερμηνεύσιμη μεταλλαγή, επηρεάζει το δίπλωμα της πρωτεΐνης, βγάζοντας την από το φυσιολογικό μονοπάτι διπλώματός της και κατευθύνοντας την σε εκείνο που οδηγεί στο σχηματισμό των αμυλοειδών ινιδίων. Οι αμυλοειδείς εναποθέσεις στη συγκεκριμένη κατηγορία εντοπίζονται πιο συχνά σε ιστούς της καρδιάς, των νεφρών και του νευρικού συστήματος. Ενώ τα συμπτώματα των κληρονομούμενων αμυλοειδώσεων μπορεί να εμφανιστούν στην παιδική ηλικία, οι περισσότεροι ασθενείς δεν εμφανίζουν συμπτώματα μέχρι να ενηλικιωθούν. Υπάρχουν διάφοροι τύποι αμυλοειδώσεων που σχετίζονται με διαφορετικές μεταλλαγές γονιδίων και μη φυσιολογικές πρωτεΐνες. Ο πιο κοινός τύπος κληρονομούμενης αμυλοείδωσης είναι η **αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης** (*ATTRn Amyloidosis*). Περισσότερες από 100 μεταλλαγές έχουν συσχετιστεί με την συγκεκριμένη αμυλοείδωση. Άλλες περιπτώσεις κληρονομούμενων αμυλοειδώσεων είναι η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I** (*AApoAI Amyloidosis*), η **αμυλοείδωση της γκελσολίνης** (*AGel Amyloidosis*) και η **αμυλοείδωση της λυσοζύμης** (*ALys Amyloidosis*) (Rowczenio et al., 2014). Η πλειοψηφία αυτών των νόσων κληρονομείται με **αυτοσωμικό επικρατή τρόπο**.

Στην περίπτωση των **επίκτητων ή σποραδικών αμυλοειδώσεων**, η αιτία της αποσταθεροποίησης της φυσιολογικής στερεοδιάταξης της πρωτεΐνης δεν είναι κάποια μεταλλαγή στην ακολουθία αυτής. Αντίθετα, οι ασθένειες αυτές είτε

οφείλονται σε κάποια πρωτεΐνη που μπορεί να μεταπίπτει από τη φυσιολογική στην αμυλοειδογόνο στερεοδιάταξη, ή προκαλούνται ως επιπλοκή μίας προϋπάρχουσας πρωτοπαθούς νόσου, η οποία οδηγεί στην παραγωγή, σε πολύ αυξημένες συγκεντρώσεις, μιας πρωτεΐνης, με αποτέλεσμα την συσσωμάτωσή της και την εναπόθεσή της σε όργανα και ιστούς. Χαρακτηριστικά παραδείγματα αποτελούν οι **ελαφριές αλυσίδες των ανοσοσφαιρινών** οι οποίες υπερπαραγονται σε περιπτώσεις όπως το **πολλαπλό μύλωμα** και η **μακροσφαιριναιμία του Waldenström**, με αποτέλεσμα να εναποτίθενται σε ποικίλα όργανα και ιστούς. Αξίζει να σημειωθεί ότι αυτές οι ασθένιες δεν χαρακτηρίζονται από μόνες τους ως αμυλοειδώσεις.

Τα τελευταία χρόνια έχει παρατηρηθεί ένας ακόμη τύπος αμυλοείδωσης, ο οποίος δε μπορεί να χαρακτηριστεί ούτε ως κληρονομούμενος ούτε ως επίκτητος και προκύπτει από την **επαναλαμβανόμενη και χρόνια** χορήγηση σε συγκεκριμένο σημείο του σώματος κάποιου φαρμάκου. Τα φάρμακα αυτά είναι στην πλειοψηφία τους πρωτεϊνικής φύσης και εμφανίζουν την τάση να συσσωματώνονται κατά τη θεραπευτική διαδικασία. Αυτή η μορφή αμυλοείδωσης χαρακτηρίζεται ως **ιατρογενής ή φαρμακευτική αμυλοείδωση**. Δύο αμυλοειδώσεις αυτής της κατηγορίας είναι ευρέως γνωστές: η **αμυλοείδωσης της ινσουλίνης (AIns Amyloidosis)** και η **αμυλοείδωσης του φαρμάκου enfuvirtide (AEnf Amyloidosis)**, που προκαλούνται από την εναπόθεση της ινσουλίνης και του enfuvirtide, αντίστοιχα, στη θέση/περιοχή χορήγησής τους (D'Souza et al., 2014; Dische et al., 1988; Morilla et al., 2009).

Πίνακας 5. Μερικές από τις πιο συχνά απαντώμενες κληρονομούμενες, σποραδικές και ιατρογενείς αμυλοειδώσεις

Ασθένεια	Τύπος
Οικογενής αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης	Κληρονομούμενη
Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου	Σποραδική
Αμυλοείδωση της λυσοζύμης	Κληρονομούμενη

Ασθένεια	Τύπος
Αμυλοείδωση της α αλυσίδας του ινωδογόνου	Κληρονομούμενη
Νόσος του Alzheimer	Σποραδική
Νόσος του Parkinson	Σποραδική
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II	Κληρονομούμενη
Νόσος Huntington	Σποραδική
Αμυλοείδωση της ινσουλίνης	Ιατρογενής
Αμυλοείδωση του enfuvirtide	Ιατρογενής

Αυτός ο τρόπος κατηγοριοποίησης των ασθενειών φαίνεται αρκετά ξεκάθαρος, ωστόσο σε αρκετές περιπτώσεις μπορεί να προκαλέσει σύγχυση. Αρκετές σποραδικές αμυλοειδώσεις έχουν συνδεθεί με μεταλλαγές σε γονίδια που δεν σχετίζονται με την αμυλοειδογόνο πρωτεΐνη. Για παράδειγμα μεταλλαγές στο γονίδιο της πρεσενιλίνης 1 ή 2 σχετίζονται με την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer (Kelleher and Shen, 2017), ή μεταλλαγές σε γονίδια που σχετίζονται με φλεγμονώδεις παθολογικές καταστάσεις, όπως ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (*Familial Mediterranean Fever (FMF)*), έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση της ΑΑ αμυλοείδωσης (Open, 2006). Αυτές οι ασθένειες, που θεωρούνται από μερικούς ως σποραδικές, από άλλους θεωρούνται κληρονομούμενοι τύποι αμυλοείδωσης, που δεν οφείλονται σε μεταλλαγές στην ίδια την αμυλοειδογόνο πρωτεΐνη. Συνεπώς, είναι απαραίτητη η δημιουργία ενός διαφορετικού συστήματος κατηγοριοποίησης.

1.3.3 Πρωτογενείς και δευτερογενείς αμυλοειδώσεις

Ένας άλλος τρόπος ταξινόμησης των αμυλοειδώσεων, ο οποίος πλέον δε χρησιμοποιείται εκτενώς, είναι ο διαχωρισμός τους σε **πρωτογενείς** και **δευτερογενείς**. Όταν μία αμυλοείδωση εμφανίζεται χωρίς να υπάρχουν ενδείξεις προηγούμενης ή συνυπάρχουσας ασθένειας, παραπρωτεϊναιμίας ή πλασματοκυτταρικής δυσκρασίας, χαρακτηρίζεται ως **πρωτογενής**. Από την άλλη,

μία αμυλοείδωση χαρακτηρίζεται ως **δευτερογενής**, όταν υπάρχουν στοιχεία συνύπαρξης χρόνιων φλεγμονωδών ή μολυσματικών καταστάσεων.

Πίνακας 6. Λίστα με ορισμένες από τις πιο γνωστές πρωτογενείς και δευτερογενείς αμυλοειδώσεις.

Ασθένεια	Τύπος
Αμυλοείδωση της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Πρωτογενής
AA αμυλοείδωση	Δευτερογενής
Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης, φυσικού τύπου	Δευτερογενής
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I	Πρωτογενής
Αμυλοείδωση της β ₂ -μικροσφαιρίνης, φυσικού τύπου	Δευτερογενής
Αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Πρωτογενής
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II	Πρωτογενής

Κατά τα πρώτα χρόνια μελέτης των αμυλοειδώσεων, που ο αριθμός αυτών ήταν μικρός, οι δύο όροι χρησιμοποιούνταν για να περιγράψουν δύο συγκεκριμένες ασθένειες. Ειδικότερα, η **AI αμυλοείδωση** αναφερόταν ως **πρωτογενής** συστηματική αμυλοείδωση και η **AA αμυλοείδωση** χαρακτηριζόταν ως **δευτερογενής** συστηματική αμυλοείδωση. Αυτό είχε ως αποτέλεσμα οι δύο όροι να ταυτιστούν με τις ασθένειες αυτές, γεγονός που δημιούργησε σύγχυση όταν άρχισαν να χρησιμοποιούνται για την κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων. Πλέον, οι δύο όροι αναφέρονται από την Διεθνή Ένωση των Αμυλοειδώσεων (ISA) ως ασαφείς και ξεπερασμένοι και προτείνεται να μην χρησιμοποιούνται για τις δύο προαναφερθείσες ασθένειες (Benson et al., 2019; Sipe et al., 2016).

Με την πάροδο των χρόνων και την εξέλιξη των μέσων ανίχνευσης και χαρακτηρισμού των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών, έχει βρεθεί ότι αρκετές από τις αμυλοειδώσεις που προηγουμένως θεωρούνταν ως πρωτογενείς, μπορούν σε κάποιες περιπτώσεις, να εμφανιστούν ύστερα από κάποια άλλη νόσο.

Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η **αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου** (*ATTRwt amyloidosis*) και η εμφάνισή της σε ασθενή που έπασχε από ρευματοειδή αρθρίτιδα (Shinoda et al., 2015). Συνεπώς, ούτε αυτό το σύστημα κατηγοριοποίησης μπορεί να χρησιμοποιηθεί για την κατάταξη των ασθενειών που παρουσιάζουν αμυλοειδή συσσωματώματα, καθώς με την πάροδο του χρόνου και την εξέλιξη των μέσων αναγνώρισης των αμυλοειδών εναποθέσεων, ασθένειες μετακινούνται από τη μία κατηγορία στην άλλη.

1.4 Βάσεις δεδομένων ασθενειών

1.4.1 Γενικές βάσεις δεδομένων ασθενειών

Αρκετές προσπάθειες έχουν πραγματοποιηθεί για την καταγραφή δεδομένων σχετιζόμενων με τις υπάρχουσες γνωστές ασθένειες. Τα δεδομένα αυτά αποθηκεύονται και βρίσκονται ελεύθερα διαθέσιμα σε ποικίλες βάσεις δεδομένων. Λαμβάνοντας υπόψη ότι αυτές οι βάσεις προσπαθούν να καλύψουν όλο το εύρος των ασθενειών, κάποιος μπορεί να βρει πληροφορίες και για τις νόσους που εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Ωστόσο, τα δεδομένα αυτά, στη πλειοψηφία των περιπτώσεων, είναι αρκετά περιορισμένα και αρκετές φορές ξεπερασμένα, ενώ πολλές από τις αμυλοειδώσεις δεν έχουν καταγραφεί καθώς απαντώνται σπάνια και σε περιορισμένα σύνολα του παγκόσμιου πληθυσμού. Στη συνέχεια θα περιγραφούν κάποιες από τις πιο γνωστές γενικές βάσεις δεδομένων στις οποίες μπορούν να βρεθούν πληροφορίες και για τις αμυλοειδώσεις.

1.4.1.1 OMIM

Η βάση δεδομένων **OMIM** (Online Mendelian Inheritance in Man) αποτελεί μια ολοκληρωμένη και επίσημη σύνοψη των ανθρώπινων γονιδίων και των γενετικών φαινοτύπων (Amberger et al., 2015). Η βάση είναι ελεύθερα διαθέσιμη στο κοινό και ανανεώνεται καθημερινά. Η OMIM βασίζεται σε επιστημονικές δημοσιεύσεις βιοϊατρικής, και περιλαμβάνει ακριβή περιγραφή για τα γονίδια αλλά και τους φαινότυπούς τους. Κάθε καταχώρηση αντιπροσωπεύεται από ένα κωδικό MIM (Mendelian Inheritance in Man) και περιλαμβάνει αντίστοιχη περιγραφή, που

παραθέτει όλες τις απαραίτητες πληροφορίες (Amberger *et al.*, 2015). Ο επίσημος ιστότοπος της OMIM είναι <http://www.omim.org>.

The screenshot shows the OMIM website interface. At the top, there is a navigation bar with links for About, Statistics, Downloads, Contact Us, MIMmatch, Donate, and Help. Below this is a search bar with the text "Search OMIM..." and a search icon. The main content area is divided into several sections:

- #105200**: The entry number, with a link to the "Table of Contents".
- Title**: "AMYLOIDOSIS, FAMILIAL VISCERAL".
- Alternative titles; symbols**: A list of alternative names including "AMYLOIDOSIS VIII", "OSTERTAG TYPE AMYLOIDOSIS", "GERMAN TYPE AMYLOIDOSIS", "AMYLOIDOSIS, FAMILIAL RENAL", and "AMYLOIDOSIS, SYSTEMIC NONNEUROPATHIC".
- Phenotype-Gene Relationships**: A table with columns for Location, Phenotype, Phenotype MIM number, Inheritance, Phenotype mapping key, Gene/Locus, and Gene/Locus MIM number.
- External Links**: A sidebar menu with options like Protein, Clinical Resources, and Animal Models.

Location	Phenotype	Phenotype MIM number	Inheritance	Phenotype mapping key	Gene/Locus	Gene/Locus MIM number
4q31.3	Amyloidosis, familial visceral	105200	AD	3	FGA	134820
11q23.3	Amyloidosis, 3 or more types	105200	AD	3	APOA1	107680
12q15	Amyloidosis, renal	105200	AD	3	LYZ	153450
15q21.1	?Amyloidosis, familial visceral	105200	AD	3	B2M	109700

Εικόνα 3. Απεικόνιση εγγραφής της OMIM για τις αμυλοειδώσεις που δεν εμφανίζουν εναποθέσεις στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Κάθε εγγραφή έχει έναν μοναδικό κωδικό MIM (πχ #105200). Εκτός από το κεντρικό όνομα της εγγραφής (Amyloidosis, Familial Visceral) δίνονται και εναλλακτικοί όροι (Amyloidosis VIII, Ostertag Type Amyloidosis κ.α.) με τους οποίους μπορεί να γίνει η αναζήτηση στη βάση. Από τις επιλογές που βρίσκονται στα αριστερά, ο χρήστης μπορεί να περιηγηθεί στην εγγραφή.

Όσον αφορά τις αμυλοειδώσεις, η OMIM διαθέτει εγγραφές για όσες χαρακτηρίζονται ως κληρονομούμενες, δηλαδή όσες οφείλονται σε μεταλλαγή που επηρεάζει την ακολουθία και στη συνέχεια τη δομή της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης. Πέρα από τις κληρονομούμενες, διαθέτει πληροφορίες και για σποραδικές αμυλοειδώσεις. Αυτό συμβαίνει γιατί αρκετές από αυτές έχουν συσχετιστεί και με μεταλλαγές σε γονίδια που δεν εκφράζουν την πρωτεΐνη που σχηματίζει τα αμυλοειδή ινίδια. Συνεπώς, στην OMIM κάποιος μπορεί να βρει ένα αρκετά αντιπροσωπευτικό σύνολο αμυλοειδώσεων.

1.4.1.2 ICD-10

Η βάση δεδομένων **ICD-10** (International Classification of Diseases) είναι ένα βασικό διαγνωστικό εργαλείο για επιδημιολογικές μελέτες, για τη διαχείριση της υγείας και για κλινικούς σκοπούς (WHO, 1992). Περιλαμβάνει κωδικούς για ασθένειες και συμπτώματα, και στόχος της είναι η καταγραφή των επιπτώσεων και της εξάπλωσης των ασθενειών παγκοσμίως. Η ICD-10 καταγράφει ένα πλήθος παθολογικών

καταστάσεων, τις οποίες δομεί με ιεραρχικό τρόπο για τη διευκόλυνση της αναζήτησής τους.

Ο κωδικός της ICD-10 για την ομάδα των **αμυλοειδώσεων** είναι **E85**. Σε αυτόν γίνεται κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων σε **7 υποκατηγορίες**:

- Μη νευροπαθολογική κληρονομούμενη αμυλοείδωση (*Non-neuropathic hereditary amyloidosis*)
- Νευροπαθολογική κληρονομούμενη αμυλοείδωση (*Neuropathic hereditary amyloidosis*)
- Κληρονομούμενη αμυλοείδωση, απροσδιόριστη (*Hereditary amyloidosis, unspecified*),
- Δευτερογενής συστηματική αμυλοείδωση (*Secondary systemic amyloidosis*)
- Οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση (*Organ-limited amyloidosis*)
- Άλλη αμυλοείδωση (*Other amyloidosis*) και
- Αμυλοείδωση, απροσδιόριστη (*Amyloidosis, unspecified*)

Και στη περίπτωση της ICD-10, ένας περιορισμένος αριθμός ασθενειών με εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων αντιστοιχεί στον κωδικό **E85**, καθώς πολλές από αυτές εντοπίζονται σε **άλλες κατηγορίες**, όπως «**Ασθένειες του νευρικού συστήματος**» (π.χ. η νόσος του Alzheimer) ή «**Μεταβολικές ασθένειες**» (π.χ. ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου II), ενισχύοντας την ιδέα ότι η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων εντοπίζεται και είναι υπέθυνη για την εμφάνιση πολλών γνωστών ασθενειών. Αξίζει να σημειωθεί ότι καθώς ανανεώνεται η βάση, όλο και περισσότερες αμυλοειδώσεις περιλαμβάνονται στον κωδικό E85.

ICD-10 Version:2016

Search [Advanced Search]

ICD-10 | Versions - Languages | Info

- ▼ E85 Amyloidosis
 - E85.0 Non-neuropathic heredofamilial amyloidosis
 - E85.1 Neuropathic heredofamilial amyloidosis
 - E85.2 Heredofamilial amyloidosis, unspecified
 - E85.3 Secondary systemic amyloidosis
 - E85.4 Organ-limited amyloidosis
 - E85.8 Other amyloidosis
 - E85.9 Amyloidosis, unspecified
- E86 Volume depletion
- ▶ E87 Other disorders of fluid, electrolyte and acid-base balance
- ▶ E88 Other metabolic disorders
- ▶ E89 Postprocedural endocrine and metabolic disorders, not elsewhere classified
- E90 Nutritional and metabolic disorders in diseases classified elsewhere

E85 Amyloidosis
Excl.: Alzheimer disease (G30.-)

E85.0 Non-neuropathic heredofamilial amyloidosis
 Familial Mediterranean fever
 Hereditary amyloid nephropathy

E85.1 Neuropathic heredofamilial amyloidosis
 Amyloid polyneuropathy (Portuguese)

E85.2 Heredofamilial amyloidosis, unspecified

E85.3 Secondary systemic amyloidosis
 Haemodialysis-associated amyloidosis

E85.4 Organ-limited amyloidosis
 Localized amyloidosis

E85.8 Other amyloidosis

E85.9 Amyloidosis, unspecified

Εικόνα 4. Ο κωδικός της ICD-10 για τις αμυλοειδώσεις και τις υποκατηγορίες τις οποίες περιλαμβάνει. Ο χρήστης μπορεί να αναζητήσει τις ασθένειες πληκτρολογώντας το όνομά τους στο πεδίο «Search».

1.4.1.3 Medical Subject Headings (MeSH)

Οι όροι **Medical Subject Headings (MeSH)** αποτελούν ένα ελεγχόμενο λεξιλόγιο προκαθορισμένων όρων το οποίο δημιουργήθηκε από την Εθνική Βιβλιοθήκη Ιατρικής (*National Library of Medicine - NLM*) των Ηνωμένων Πολιτειών (Rogers, 1963). Ως στόχο έχει την καταγραφή **βιοϊατρικών** και σχετιζόμενων με **ασθένειες πληροφοριών** και την ενημέρωσή τους ανά τακτά χρονικά διαστήματα. Το λεξιλόγιο είναι **ιεραρχικά οργανωμένο**, επιτρέποντας την ανάκτηση πληροφορίας που μπορεί να χρησιμοποιεί διαφορετικούς όρους για την περιγραφή της ίδιας έννοιας. Από την αρχή της δημιουργίας του, το λεξιλόγιο προοριζόταν να είναι ένας δυναμικός κατάλογος, παρέχοντας τη δυνατότητα για την εισαγωγή νέων εγγραφών. Ο κατάλογος αυτός βρίσκεται διαθέσιμος στον ιστότοπο <https://meshb.nlm.nih.gov/search>.

Όσον αφορά τις αμυλοειδώσεις, το λεξικό διαθέτει εγγραφές για τις περισσότερες από τις γνωστές αμυλοειδώσεις όσο και για τον ίδιο τον όρο «Αμυλοείδωση» (*Amyloidosis*). Παρόλα αυτά, η πλειοψηφία των εγγραφών δεν είναι πλήρως ενημερωμένη, πιθανόν εξαιτίας των περιορισμένων γνώσεων που έχουμε για αυτές.

Amyloidosis MeSH Descriptor Data 2019

Details	Qualifiers	MeSH Tree Structures	Concepts
MeSH Heading	Amyloidosis		
Tree Number(s)	C18.452.845.500		
Unique ID	D000686		
Annotation	coord IM with organ/dis precoord (IM); /genet: consider also AMYLOIDOSIS, HEREDITARY		
Scope Note	A group of sporadic, familial and/or inherited, degenerative, and infectious disease processes, linked by the common theme of abnormal protein folding and deposition of AMYLOID . As the amyloid deposits enlarge they displace normal tissue structures, causing disruption of function. Various signs and symptoms depend on the location and size of the deposits.		
NLM Classification #	WD 205.5.A6		
See Also	Amyloid Lymphoproliferative Disorders Paraproteinemias		
Date Established	1966/01/01		
Date of Entry	1999/01/01		
Revision Date	2009/07/06		

Εικόνα 5. Απεικόνιση της εγγραφής του όρου “Amyloidosis” στους όρους MeSH με κωδικό D000685 (Unique ID). Σε κάθε καλά σχολιασμένη εγγραφή ο χρήστης μπορεί να βρει μία σύντομη περιγραφή (Scope Note) του εκάστοτε όρου, καθώς και άλλους σχετικούς όρους (See also). Από τις 4 καρτέλες (Details, Qualifiers, MeSH Tree Structures, Concepts), ο χρήστης μπορεί να βρει κι άλλες πληροφορίες για τον κάθε όρο.

1.4.2 Βάσεις δεδομένων για τις αμυλοειδώσεις

Οι αμυλοειδώσεις συγκροτούν μια **εξαιρετικά ετερογενή λίστα** από ασθένειες. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, ένας τεράστιος όγκος πληροφοριών σχετιζόμενων με τις ασθένειες αυτές και τα πρωτεϊνικά συστατικά τους να είναι **διάσπαρτος** στη βιβλιογραφία. Μέχρι σήμερα, ένας **μικρός αριθμός** προσπαθειών έχει γίνει για τη συστηματική συλλογή δεδομένων για τις ασθένειες αυτές και την αποθήκευσή τους σε βιολογικές βάσεις δεδομένων. Ωστόσο, οι προσπάθειες αυτές **περιορίζονται** συνήθως σε ένα συγκεκριμένο υποσύνολο των ασθενειών ή ακόμα και σε μία ασθένεια μόνο. Ο πίνακας 7 συγκεντρώνει τις διαθέσιμες βάσεις δεδομένων για τις αμυλοειδώσεις και καταγράφει τα χαρακτηριστικά τους.

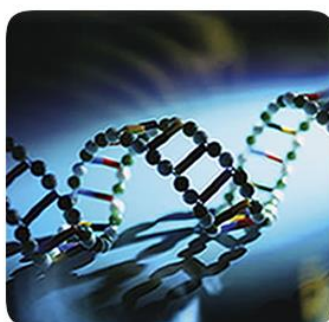
Πίνακας 7. Βάσεις δεδομένων για τις αμυλοειδώσεις (Tsiolaki et al., 2017b).

Βάση δεδομένων	Περιγραφή	URL	Αναφορά
Mutations in Hereditary Amyloidosis	Μεταλλαγές που αφορούν κληρονομούμενες αμυλοειδώσεις και σχετίζονται με 8 αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες	www.amyloidosismutations.com	(Rowczenio et al., 2014)
ALBase	Νουκλεοτιδικές και αμινοξικές ακολουθίες της ελαφριάς αλυσίδας της ανοσοσφαιρίνης από ασθενείς που πάσχουν από AL αμυλοείδωση	albase.bumc.bu.edu	(Bodi et al., 2009)
AlzGene	Γενετικές μελέτες που αφορούν τη νόσο του Alzheimer	www.alzgene.org	(Bertram et al., 2007)
PDGene	Γενετικές μελέτες που αφορούν τη νόσο του Parkinson	www.pdgene.org	(Lill et al., 2012)
Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (AD&FTDMD)	Μεταλλαγές της νόσου του Alzheimer και άλλων μετωποκροταφικών ανοιών που περιγράφονται στη βιβλιογραφία	www.molgen.ua.ac.be/admutations/	(Cruts et al., 2012)
Parkinson Disease Mutation (PDMutDB)	Μεταλλαγές της νόσου του Parkinson που περιγράφονται στη βιβλιογραφία	www.molgen.vib-ua.be/PDMutDB/	(Cruts et al., 2012)
Amyloidosis Foundation	Ανεπίσημα δεδομένα για ορισμένες μορφές αμυλοειδώσεων	amyloidosis.org	-

1.4.2.1 Mutations in Hereditary Amyloidosis database

Η βάση **Mutations in Hereditary Amyloidosis** συγκεντρώνει πληροφορίες για τους **τύπους μεταλλαγών** που προκαλούν αμυλοείδωση (Rowczenio et al., 2014). Πιο συγκεκριμένα, τα γονίδια τα οποία περιλαμβάνει είναι: της **τρανσθυρετίνης (TTR)**, της **α-αλυσίδας του ινωδογόνου (FGA)**, της **απολιποπρωτεΐνης A-I (APOA1)**, της **απολιποπρωτεΐνης A-II (APOA2)**, της **λυσοζύμης (LYZ)**, της **γκελσολίνης (GSN)**, της **β₂-μικροσφαιρίνης (B2M)** και της **κυστατίνης C (CTS3)**. Οι εγγραφές είναι εμπλουτισμένες με μία σύντομη περιγραφή με τον κλινικό φαινότυπο ή την εθνικότητα του ασθενούς, επιτρέποντας μία πιο ολοκληρωμένη κατανόηση της σχέσης μεταξύ των γονιδίων και των χαρακτηριστικών των συμπτωμάτων της κάθε ασθένειας. Η βάση παρέχει τη δυνατότητα κατάθεσης νέων μεταλλαγών. Η ιστοσελίδα της Mutations in Hereditary Amyloidosis είναι <http://www.amyloidosismutations.com>. Παρά την αξιόλογη προσπάθεια της συγκεκριμένης βάσης, δεν περιέχει όλες τις αμυλοειδώσεις που έχουν συσχετιστεί με κάποια μεταλλαγή.

Mutations in Hereditary Amyloidosis



Main Menu

- Transthyretin (TTR)
- Fibrinogen Alpha Chain (FGA)
- Apolipoprotein A-I (APOA1)
- Apolipoprotein A-II (APOA2)
- Lysozyme (LYZ)
- Gelsolin (GSN)
- Beta-2-Microglobulin (B2M)
- Cystatin 3 (CTS3)

Εικόνα 6. Η αρχική σελίδα της βάσης **Mutations in Hereditary Amyloidosis**. Από τις επιλογές στα δεξιά ο χρήστης μπορεί να περιηγηθεί στις διάφορες εγγραφές.

1.4.2.2 Amyloid Light Chain Database (ALBase) (Bodi et al., 2009)

Η **AL αμυλοείδωση** χαρακτηρίζεται από την εξωκυτταρική εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Glennner, 1980a) και είναι από τις πιο συχνές συστηματικές αμυλοειδώσεις (Sanchoawala, 2006). Η AL αμυλοείδωση παρουσιάζει μία **μοναδική πρόκληση** καθώς οι πρωτεΐνες της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών που βρίσκονται εναποθεθειμένες στα αμυλοειδή εμφανίζουν μία ραγδαία μεταβλητότητα της αλληλουχίας τους. Το γεγονός αυτό, σε συνδυασμό με την ανάγκη για **διασύνδεση** μεταξύ της πρωτεϊνικής ακολουθίας και της τάσης για συσσωμάτωση οδήγησε στη δημιουργία της βάσης **Amyloid Light Chain Database (ALBase)**. Η ALBase περιέχει 4364 νουκλεοτιδικές και αμινοξικές αλληλουχίες ελαφριών αλυσίδων της ανοσοσφαιρίνης από ασθενείς, εκ των οποίων οι 808 κωδικοποιούν πρωτεΐνες που έχουν εντοπιστεί σε αμυλοειδείς εναποθέσεις. Ακόμη, η βάση παρέχει εργαλεία για την αναζήτηση ακολουθιών με διάφορα κριτήρια, την ανάλυση του αμινοξέος σε κάθε θέση για μια ποικιλία βιοχημικών ιδιοτήτων, και την εμφάνιση των αποτελεσμάτων σε γραφική αναπαράσταση. Η ιστοσελίδα της ALBase είναι διαθέσιμη στη διεύθυνση <http://albase.bumc.bu.edu>.

BOSTON UNIVERSITY

AMYLOID LIGHT CHAIN DATABASE

Home Search About Contact

Please choose from the criteria below to search. [Help](#)

1. GERMLINE GENE USAGE

or

2. CLINICAL CATEGORY

or

3. SAMPLE SOURCES

Molecule Type =

Tissue Type =

Cell Type =

Or, search for any term, such as Accession Number or Patient ID.

1. TERMS

Activate Windows
Go to Settings to activate Windows.

Εικόνα 7. Η σελίδα αναζήτησης της AL-Base. Ο χρήστης μέσω διαφόρων κριτηρίων (Germline Gene Usage, Sample Sources κ.α.) μπορεί να πραγματοποιήσει αναζητήσεις στη βάση.

1.4.2.3 AlzGene (Bertram et al., 2007)

Η νόσος του **Alzheimer**, μία προοδευτική νευροεκφυλιστική ασθένεια, είναι η πιο κοινή μορφή άνοιας με υψηλή συχνότητα εμφάνισης σε ηλικιωμένους. Νευροπαθολογικά, η νόσος ορίζεται από τον συνδυασμό της παρουσίας εξωκυτταρικών πλακών του Αβ πεπτιδίου και των ενδοκυτταρικών νευροϊνιδιακών δεματίων της φωσφορυλιωμένης πρωτεΐνης tau. Τις τελευταίες δεκαετίες, μεγάλος όγκος ερευνών συσχετίζει την εμφάνιση της νόσου του Alzheimer με μεταλλαγή σε κάποιο γονίδιο. Ο πλούτος αυτός των πληροφοριών έχει κάνει δύσκολη την παρακολούθηση και την ερμηνεία τους, καθιστώντας αναγκαία τη δημιουργία μίας βάσης δεδομένων που να τις συγκεντρώνει.

Λόγω των παραπάνω, κατασκευάστηκε η ελεύθερα διαθέσιμη βάση δεδομένων **AlzGene**, η οποία καταγράφει όλες τις μελέτες με γενετικό υπόβαθρο στο πεδίο της ασθένειας του Alzheimer. Η βάση περιέχει 1395 μελέτες, 695 γονίδια, 2973 πολυμορφισμούς και 320 μετααναλύσεις. Προς το παρόν είναι διαθέσιμη στην ιστοσελίδα <http://www.alzgene.org>, και περιλαμβάνει τη βάση από το 2011.

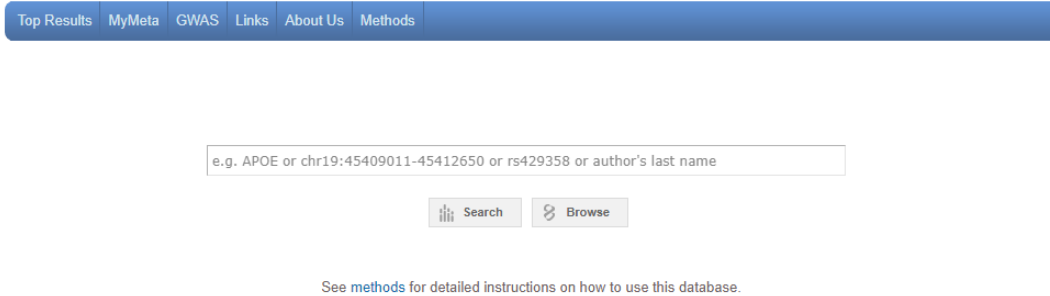
The screenshot displays the AlzGene website interface. At the top, there is a navigation bar with links for HOME, ABOUT US, and NEWSLETTER, along with a search bar. Below this is a secondary navigation bar with categories: NEWS, WEBINARS, DATABASES, PAPERS, PROFESSIONAL RESOURCES, ABOUT AD, and MY ALZFORUM. The main content area features a header for 'ALZGENE - FIELD SYNOPSIS OF GENETIC ASSOCIATION STUDIES IN AD' with sub-links for BACK, SEARCH, METHODS, DISCLAIMER, and CREDITS. A date update 'Updated 18 April 2011' is shown. Below this are search filters for Chromosome (1-22, X, Y, MT), Gene, Protein, Polymorphism, and Study, each with a dropdown menu and a 'Go' button. A 'Keyword' search box is also present. To the right, there are three summary boxes: 'AlzGene Recent Updates' (showing APOE), 'AlzGene Top Results' (listing genes like BIN1, CMT1, ABCA1, CR1, PICALM, MSH4A, CD33, MSH4A, and SORL1), and 'AlzGene Stats' (showing 1395 Studies, 695 Genes, 2973 Polymorphisms, and 320 Meta-analyses). A note at the bottom left mentions the redesign of the database code and provides links to sister databases at www.pdgene.org and www.alzgene.org.

Εικόνα 8. Η αρχική σελίδα της βάσης AlzGene. Μέσω διάφορων επιλογών (Gene, Protein, κ.α.) ο χρήστης μπορεί να εκτελέσει αναζητήσεις στη βάση.

1.4.2.4 PDGene

Η νόσος του Parkinson (*Parkinson Disease (PD)*) είναι μια χρόνια νευροεκφυλιστική ασθένεια με προοδευτική διαταραχή της κινητικότητας. Ένα διαγνωστικό σημάδι της PD στον εγκεφαλικό ιστό του ασθενή είναι η παρουσία των **Lewy bodies**, κυτταρικών εγκλείστων που αποτελούνται από **αμυλοειδή ινίδια της πρωτεΐνης α-συνουκλεΐνη** (Chiti and Dobson, 2006). Ενώ οι περισσότερες περιπτώσεις της νόσου του Parkinson είναι σποραδικές, είναι γνωστό ότι αρκετοί γενετικοί παράγοντες παίζουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία της νόσου και η κυτταρική συσσώρευση αδιάλυτων ινιδίων α-συνουκλεΐνης είναι ένα **κοινό χαρακτηριστικό** τόσο για σποραδικές όσο και για οικογενείς μορφές της νόσου του Parkinson. Περίπου το 5-10% των ασθενών παρουσιάζουν αυτοσωμικό κυρίαρχο ή υπολειπόμενο τρόπο κληρονομικότητας, και έχουν εντοπιστεί αρκετά υπεύθυνα γονίδια, όπως τα: SNCA, LRRK2, PARK2 και PINK1 (Hardy et al., 2009).

Η γενετική βάση της νόσου του Parkinson είναι ιδιαίτερα πολύπλοκη, καθώς προσδιορίζεται από ένα πλήθος διαφορετικών γονιδίων που είτε προκαλούν την ασθένεια είτε υποδεικνύουν την προδιάθεση για την εμφάνιση της. Ειδικά ο τελευταίος τύπος γονιδίων έχει αποδειχθεί δύσκολο να βρεθεί, όπως αποδεικνύεται από περισσότερες από 800 δημοσιευμένες μελέτες γενετικής συσχέτισης, που συνήθως παρουσιάζουν αντιφατικά αποτελέσματα. Για να διευκολυνθεί η ερμηνεία αυτού του μεγάλου και διαρκώς αυξανόμενου όγκου δεδομένων, δημιουργήθηκε μια ελεύθερα διαθέσιμη βάση δεδομένων, η **PDGene** η οποία παρέχει εξαντλητική περιγραφή όλων των δημοσιευμένων γενετικών μελετών που αφορούν την νόσο του Parkinson (Lill et al., 2012). Η PDGene είναι διαθέσιμη στη σελίδα www.pdgene.org.



Εικόνα 9. Η αρχική σελίδα της βάσης δεδομένων **PDGene**. Ο χρήστης μπορεί να πραγματοποιήσει αναζητήσεις στη βάση χρησιμοποιώντας όρους-κλειδιά.

1.4.2.5 Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (AD&FTDMD) και Parkinson Disease Mutation Database (Cruts et al., 2012)

Μία άλλη προσέγγιση για τις νόσους του Alzheimer και του Parkinson βρίσκεται διαθέσιμη στις βάσεις **Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (AD&FTDMD)** και **Parkinson Disease Mutation Database (Cruts et al., 2012)**. Οι δύο αυτές πλατφόρμες έχουν ως στόχο την συλλογή όλων των γνωστών γονιδιακών μεταλλαγών καθώς και των μη παθολογικών μεταλλαγών των γονιδίων που σχετίζονται με την ασθένεια του Alzheimer και άλλες μορφές άνοιας, καθώς και την ασθένεια του Parkinson, αντίστοιχα. Βρίσκονται διαθέσιμες στις διευθύνσεις <http://www.molgen.ua.ac.be/admutations/> και <http://www.molgen.vib-ua.be/PDMutDB/>. Και οι δύο περιέχουν δεδομένα από τη βιβλιογραφία, από επιστημονικά συνέδρια και αδημοσίευτες μεταλλαγές που κατατίθενται απευθείας στις δύο βάσεις.

Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database

Home
AD&FTDMDB
Links
About

Home
✓

**Alzheimer Disease
Frontotemporal Dementia**

New Database Publication

Cruts, Theuns and Van Broeckhoven
Human Mutation 2012

PD Mutation Database

Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database

The Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (AD&FTDMDB) aims at collecting all known mutations and non-pathogenic coding variations in the genes related to Alzheimer disease (AD) and frontotemporal dementia (FTD).

The AD&FTDMDB website was launched in September 1999 as a locus-specific database (Horaitis *et al.*, *Nature Genetics* 39: 425, 2007) following the guidelines of the Human Genome Variation Society. In 2007, a link to the UCSC human genome browser was made in collaboration with PhenCode.

The database is updated continuously and contains mutations reported in the literature and at scientific meetings, and unpublished mutations directly submitted to the database. To date, AD&FTDMDB contains mutations in the genes encoding the Amyloid Beta Precursor Protein (APP), Presenilin 1 (PSEN1), Presenilin 2 (PSEN2), chromosome 9 open reading frame 72 (C9orf72), Chromatin Modifying Protein 2B (CHMP2B), fusion (involved in t(12;16) in malignant liposarcoma) (FUS), Granulin (GRN), Microtubule Associated Protein Tau (MAPT), TAR DNA binding protein (TARDBP), TANK-binding kinase 1 (TBK1) and Valosin-containing Protein (VCP) and holds 517 different mutations observed in 1646 patients or families.

Patients and their relatives can find informative web sites in the links section. Also, links for other target groups including caregivers, physicians and researchers are listed.

AD&FTDMDB is curated by Marc Cruts.

Εικόνα 10. Η αρχική σελίδα της βάσης Alzheimer Disease & Frontotemporal Dementia Mutation Database (AD&FTDMDB). Από τις επιλογές στα αριστερά ο χρήστης μπορεί να περιηγηθεί στη βάση καθώς και να μεταβεί στην Parkinson Disease Mutation.

1.4.2.6 Amyloidosis Foundation

Η βάση **Amyloidosis Foundation** περιέχει ανεπίσημη πληροφορία για επιλεγμένες μορφές αμυλοειδώσεων, όπως η AL αμυλοείδωση και η AA αμυλοείδωση. Η ίδρυσή της ήταν το όραμα δύο ασθενών που έπασχαν από αμυλοείδωση και ήθελαν να υποστηρίξουν τόσο την έρευνα για τις συγκεκριμένες νόσους όσο και να ευαισθητοποιήσουν το κοινό για τις σπάνιες αυτές παθολογικές καταστάσεις. Κυρίως είναι γνωστή ως ένας χώρος συζητήσεων παρά ως μία βάση δεδομένων. Βρίσκεται διαθέσιμη στη σελίδα amyloidosis.org.

1.5 Στόχος

Μία από τις βασικότερες ελλείψεις στη μελέτη των ασθενειών που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων είναι η απουσία ενός **ενιαίου συστήματος κατηγοριοποίησης και ονοματολογίας τους**, γεγονός που καθιστά δύσκολη την αναζήτηση πληροφοριών για αυτές. Παρά τις διάφορες προσπάθειες που έχουν γίνει για την δημιουργία ελεύθερων βάσεων δεδομένων για αυτές τις ασθένειες, η πλειοψηφία τους είναι αφιερωμένες σε **καλά μελετημένες νόσους**, ενώ **δεν υπάρχουν συστηματικές προσεγγίσεις για τις πιο σπάνιες και λιγότερο μελετημένες παθολογικές καταστάσεις**. Το γεγονός αυτό υπογραμμίζει τη σημασία της **δημιουργίας μίας σύγχρονης βάσης δεδομένων** που να συγκεντρώνει και να κατηγοριοποιεί αυτή την ετερογενή ομάδα ασθενειών που προκύπτει από τον σχηματισμό και την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων.

Με βάση όλα τα παραπάνω, στόχος της συγκεκριμένης διπλωματικής εργασίας είναι να παρουσιάσει **μία ολοκληρωμένη, καλά σχολιασμένη και ενημερωμένη συλλογή των ασθενειών** που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων καθώς και να προτείνει ένα νέο σύστημα κατηγοριοποίησής τους. Η συλλογή των ασθενειών αυτών ονομάστηκε AmyCo (The Amyloidoses Collection) και συγκεντρώνει σήμερα 74 μοναδικές εγγραφές ασθενειών που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Οι εγγραφές της **AmyCo** (75 ασθένειες στην πρώτη έκδοση) συλλέχθηκαν διεξοδικά και συμπληρώθηκαν με λεπτομερή σχολιασμό. Υπερσύνδεσμοι στις βάσεις ICD-10 (WHO, 1992), MeSH(Rogers, 1963), OMIM (Amberger et al., 2015), PubMed (PubMed_Coordinators, 2017), AmyPro (Varadi et al., 2018) και UniProtKB (Pundir et al., 2017) συμπεριλήφθηκαν ως επιπλέον πληροφορίες για κάθε ασθένεια. Αυτή τη στιγμή, η AmyCo είναι η πιο εκτεταμένη βάση δεδομένων όσον αφορά την ιδιαίτερα ετερογενή ομάδα ασθενειών που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων.

2 ΥΛΙΚΑ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΙ

2.1 Συλλογή δεδομένων και κατηγοριοποίηση

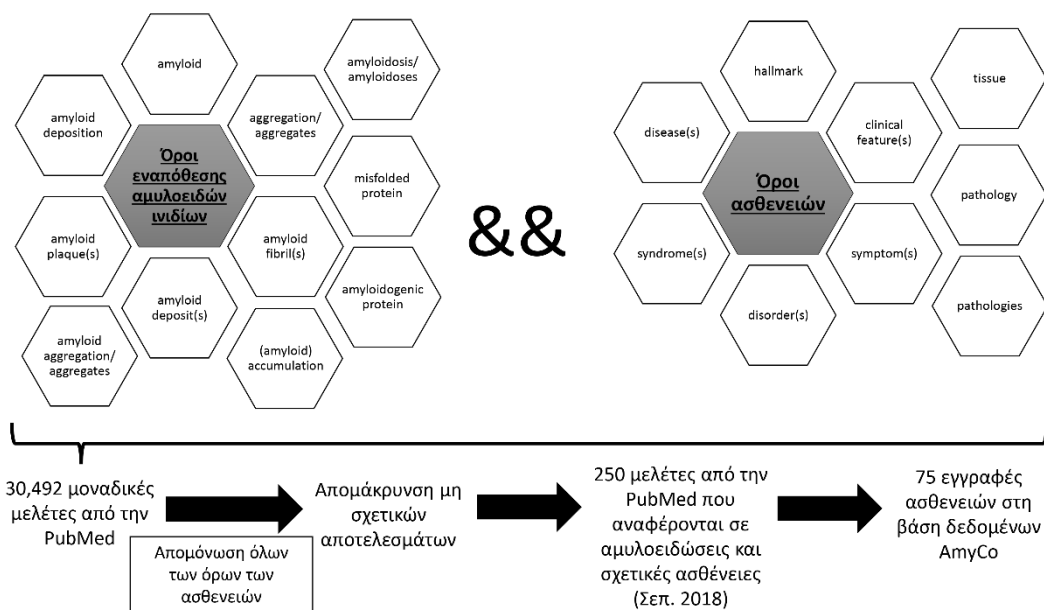
Για τη συλλογή της διαθέσιμης πληροφορίας για τις αμυλοειδώσεις και τις ασθένειες που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων, πραγματοποιήθηκε εκτεταμένη **βιβλιογραφική αναζήτηση** (μέχρι τον Σεπτέμβριο του 2018, PubMed (PubMed_Coordinators, 2017)), με στόχο την εύρεση και κατηγοριοποίηση όλων των ερευνητικών εργασιών που ήταν σχετικές με ασθένειες που εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Η αναζήτηση στην **PubMed** για κάθε ερώτημα έγινε λέξεις – κλειδιά, όπως: «amyloid» (αμυλοειδή) ή «amyloidosis» (αμυλοείδωση) σε συνδυασμό με όρους όπως «disease» (ασθένεια) ή «disorder» (διαταραχή). Αναλυτική πετριγραφή των επερωτήσεων που πραγματοποιήθηκαν στη βάση PubMed παρουσιάζεται στην εικόνα 11.

Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού **ψευδών θετικών αποτελεσμάτων** που επιστράφηκαν από κάθε αναζήτηση πραγματοποιήθηκε επιπλέον φιλτράρισμα των αποτελεσμάτων. Πιο συγκεκριμένα, σε δημοσιεύσεις με περιγραφή των συσσωματωμάτων ως «**άμορφα**», ως «άγνωστης φύσης» ή ως «πιθανά μη αμυλοειδογόνα», η σχετιζόμενη ασθένεια **αποκλείεται** από το τελικό σύνολο. Ακόμη, αν μια νόσος αναφερόταν ως επιπλοκή μιας αμυλοείδωσης, τότε αφαιρούνταν από το τελικό σύνολο. Επιπρόσθετα, αρκετές ασθένειες, στις οποίες οι εναποθέσεις έχουν **λανθασμένα** χαρακτηριστεί ως αμυλοειδείς, δεν προστέθηκαν στη τελική συλλογή και αφαιρέθηκαν και από μελλοντικές αναζητήσεις. Ακολουθώντας αυτές τις αρχές για τη δημιουργία του συνόλου δεδομένων, συλλέχθηκαν **μόνο: α) ασθένειες** με κλινικές και παθολογικές ενδείξεις της παρουσίας **αμυλοειδών εναποθέσεων**, οι οποίες παίζουν ρόλο στην εμφάνιση και εξέλιξη της νόσου, καθώς και **β) ασθένειες** που παρουσιάζουν κάποια **αμυλοείδωση** ως **επιπλοκή**.

Συνολικά, χρησιμοποιήθηκαν **250 μελέτες**, καταγεγραμμένες στην PubMed, για την κατασκευή της βάσης δεδομένων. Έγινε επιπλέον επεξεργασία των

δεδομένων και οι ασθένειες χωρίστηκαν σε δύο κατηγορίες σύμφωνα με το ακόλουθο σχήμα:

- «Amyloidosis» (Αμυλοείδωση), όταν οι εναποθέσεις των αμυλοειδών ινιδίων είναι η κύρια αιτία της ασθένειας (π.χ. AL αμυλοείδωση, νόσος του Alzheimer)
- «Clinical conditions associated with amyloidosis» (Κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με αμυλοείδωση), στις οποίες ανιχνεύονται αμυλοειδείς εναποθέσεις, οι οποίες δεν είναι ούτε η κύρια αιτία της ασθένειας ούτε εμφανίζονται συχνά (π.χ. οι αμυλοειδείς εναποθέσεις στη μακροσφαιριναμία του Waldenström)



Εικόνα 11. Διαδικασία συλλογής δεδομένων της βάσης δεδομένων AmyCo. Μία αρχική έρευνα πραγματοποιήθηκε στην PubMed για επιστημονικά άρθρα, συνδυάζοντας όρους που σχετίζονταν με «εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων» και «ασθένειες». Αυτή η αναζήτηση επέστρεψε 30492 μελέτες. Εξαιτίας του μεγάλου αριθμού, έγινε επιπλέον φιλτράρισμα οδηγώντας σε 250 μελέτες που αξιοποιήθηκαν για την κατασκευή της AmyCo.

2.1.1 Κατηγορία Amyloidosis (Αμυλοείδωση)

Στη συγκεκριμένη κατηγορία ανήκουν 48 ασθένειες στις οποίες η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων είναι η κύρια αιτία εμφάνισής τους. Στον πίνακα 8

παρουσιάζονται όλες οι ασθένειες της συγκεκριμένης κατηγορίας, ενώ μία σύντομη περιγραφή αυτών των παθολογικών καταστάσεων ακολουθεί στη συνέχεια.

Πίνακας 8. Αμυλοειδώσεις

Ασθένεια	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Αναφορά
Νόσος του Alzheimer (Alzheimer Disease)	Αβ πεπτίδιο (Αβ peptide)	(Glenner and Wong, 1984)
Νόσος του Huntington (Huntington Disease)	Χαντιγκτίνη (Huntingtin)	(Scherzinger et al., 1997)
Νόσος του Parkinson (Parkinson Disease)	α-συνουκλεΐνη (α-synuclein)	(Spillantini et al., 1998)
Αμυοτροφική σκλήρυνση κατά πλάκας 1 (Amyotrophic Lateral Sclerosis 1)	Υπεροξειδική δισμουτάση χαλκού-σιδήρου 1 (Superoxide dismutase [Cu-Zn])	(Chattopadhyay et al., 2008)
Νόσος των σωματίων Lewy (Lewy Body Disease)	Αβ πεπτίδιο (Αβ peptide) α-συνουκλεΐνη (α-synuclein)	(Dickson et al., 1989)
Νόσος του Pick (Pick Disease of the Brain)	Tau	(Falcon et al., 2018)
Οσφυοπυελική μυϊκή δυστροφία τύπου 2B (Limb-girdle muscular dystrophy, type 2B)	Δυσφερλίνη (Dysferlin)	(Spuler et al., 2008)
Σύνδρομο Creutzfeldt-Jakob (Creutzfeldt-Jakob Syndrome)	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Kitamoto et al., 1986)
Kuru	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Hainfellner et al., 1997)
Νόσος του Gerstmann-Straussler-Scheinker (Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease)	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Kitamoto et al., 1986)
Πριονοπάθεια μεταβλητής ευαισθησίας σε πρωτεάσες (Variably Protease-Sensitive Prionopathy)	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Gambetti et al., 2008)
Θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (Insomnia, Fatal Familial)	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Medori et al., 1992)

Ασθένεια	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Αναφορά
Συστημική αμυλοείδωση της Prion Protein (PrP Systemic Amyloidosis)	Πρωτεΐνη prion (Prion protein)	(Mead et al., 2013)
Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Diabetes Mellitus, Type 2)	Αμυλίνη (Amylin or Islet amyloid polypeptide)	(Westermarck et al., 1987)
Προλακτίνωμα (Prolactinoma)	Προλακτίνη (Prolactin)	(Westermarck et al., 1997)
Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Thyroid Cancer, Medullary)	Καλσιτονίνη (Calcitonin)	(Khurana et al., 2004)
Ενασβεστιούμενος επιθηλιακός οδοντογενής όγκος (Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor)	Odontogenic ameloblast-associated protein	(Murphy et al., 2008)
Δικτυωτή δυστροφία κερατοειδούς τύπου 1 (Lattice corneal dystrophy type 1)	Κερατοεπιθελίνη (Keratoepithelin)	(Takacs et al., 1998)
Δυστροφία κερατοειδούς, τύπου δίκην σταγόνων ζελατίνης (Corneal dystrophy, gelatinous drop-like)	Λακτοτρανσφερίνη (Lactotransferrin)	(Klintworth et al., 1997)
Δυστροφία κερατοειδούς, τύπου Avellino (Corneal dystrophy Avellino type)	Κερατοεπιθελίνη (Keratoepithelin)	(Holland et al., 1992)
Κληρονομούμενη εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, Ισλανδικού τύπου (Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy, Icelandic Type)	Κυστατίνη C (Cystatin C)	(Cohen et al., 1983)
Οικογενής άνοια, Βρετανικού τύπου (Dementia, familial British)	Integral membrane protein 2B	(Ghiso et al., 1995)
Οικογενής άνοια, Δανέζικου τύπου (Dementia, familial Danish)	Integral membrane protein 2B	(Vidal et al., 2000)

Ασθένεια	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Αναφορά
Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, σχετιζόμενη με το APP (Cerebral Amyloid Angiopathy, APP-related)	Αβ πεπτίδιο (Αβ peptide)	(van Duinen et al., 1987)
Αμυλοείδωση της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis)	Ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Light-chain)	(Glennner et al., 1971)
Αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin heavy chain amyloidosis)	Βαριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin heavy chain)	(Eulitz et al., 1990)
Αμυλοείδωση της βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin heavy and light chain amyloidosis)	Βαριά και ελαφριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin heavy and light chain)	(Kaplan et al., 2005)
AA Αμυλοείδωση (AA amyloidosis)	Αμυλοειδή Α πρωτεΐνη του ορού (Serum amyloid A protein)	(Ein et al., 1972)
Οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση της ινσουλίνης (Localized insulin-derived Amyloidosis)	Ινσουλίνη (Insulin)	(Dische et al., 1988)
Αμυλοείδωση του αντιρετροϊκού φαρμάκου Enfuvirtide (Enfuvirtide-induced Amyloidosis)	Αντιρετροϊκό φάρμακο Enfuvirtide	(Morilla et al., 2009)
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I (Apolipoprotein A-I associated Amyloidosis)	Απολιποπρωτεΐνη A-I (Apolipoprotein A-I)	(Nichols et al., 1988)
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II (Apolipoprotein A-II associated Amyloidosis)	Απολιποπρωτεΐνη A-II (Apolipoprotein A-II)	(Benson et al., 2001)
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-IV (Apolipoprotein A-IV associated Amyloidosis)	Απολιποπρωτεΐνη A-IV (Apolipoprotein A-IV)	(Sethi et al., 2012)

Ασθένεια	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Αναφορά
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-II (Apolipoprotein C-II associated Amyloidosis)	Απολιποπρωτεΐνη C-II (Apolipoprotein C-II)	(Nasr et al., 2017)
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-III (Apolipoprotein C-III associated Amyloidosis)	Απολιποπρωτεΐνη C-III (Apolipoprotein C-III)	(Valleix et al., 2016)
Σύνδρομο Meretoja (Meretoja Syndrome)	Γελσολίνη (Gelsolin)	(Haltia et al., 1990)
Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της α-αλυσίδας του ινωδογόνου (Hereditary fibrinogen A alpha-chain Amyloidosis)	A-αλυσίδα του ινωδογόνου (fibrinogen A alpha-chain)	(Benson et al., 1993)
Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της λυσοζύμης (Hereditary lysozyme Amyloidosis)	Λυσοζύμη (Lysozyme)	(Pepys et al., 1993)
Αμυλοείδωση του λευκοκυτταρικού χημειοτακτικού παράγοντα 2 (Leukocyte chemotactic factor 2 Amyloidosis)	Επαγόμενη από λευκοκύτταρα χημειοταξίνη-2 (Leukocyte cell-derived chemotaxin-2)	(Benson et al., 2008)
Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου (Wild-type transthyretin-related Amyloidosis)	Τρανσθυρετίνη (Transthyretin)	(Westermarck et al., 1990)
Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης (Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related)*	Τρανσθυρετίνη (Transthyretin)	(Cohen et al., 1983)
Αμυλοείδωση της β ₂ -μικροσφαιρίνης, φυσικού τύπου (Wild type beta-2-microglobulin-related Amyloidosis)**	β ₂ -μικροσφαιρίνη (β ₂ -microglobulin)	(Gejyo et al., 1986)

Ασθένεια	Υπεύθυνη πρωτεΐνη	Αναφορά
Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της β2-μικροσφαιρίνης (Hereditary beta-2-microglobulin-related Amyloidosis)**	β2-μικροσφαιρίνη (β2-microglobulin)	(Valleix et al., 2012)
Κολπική αμυλοείδωση της καρδιάς (Isolated Atrial Amyloidosis)	Νατριουρητικό πεπτίδιο Α (Natriuretic peptide A)	(Linke et al., 1988)
Αμυλοείδωση της μεδίνης (Medin Amyloidosis)	Λακταδερίνη (Lactadherin)	(Haggqvist et al., 1999)
Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος (Amyloidosis, Primary Cutaneous)	Κερατίνη (Keratin) Ελαφριά αλυσίδα των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin light chain) Γαλεκτίνη-7 (Galectin-7)	(Weidner et al., 2017)
Υποτρίχωση του τριχωτού της κεφαλής (Hypotrichosis Simplex of the Scalp)	Κορνεοδεσμοσίνη (Corneodesmosin)	(Caubet et al., 2010)
Αμυλοείδωση των σπερματικών κυστιδίων της τρίτης ηλικίας (Senile Seminal Vesicle Amyloidosis)	Σεμενογελίνη-1 (Semenogelin-1)	(Pitkanen et al., 1983)

* Αναλύονται στην ίδια ενότητα

** Αναλύονται στην ίδια ενότητα

2.1.1.1 Νόσος του Alzheimer (Alzheimer Disease)

Η **νόσος του Alzheimer** αποτελεί μία νευροεκφυλιστική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται **κλινικά** από την προοδευτική και βαθμιαία μείωση της γνωσιακής λειτουργίας, και **νευροπαθολογικά** από την παρουσία **νευροϊνιδιακών δωματίων** (*neurofibrillary tangles*) και **αμυλοειδών πλακών** που οδηγούν στην απώλεια συγκεκριμένων νευρώνων και την καταστροφή των συνάψεων (Murphy and LeVine, 2010). Τα δύο **παθολογικά χαρακτηριστικά** που είναι απαραίτητα για την διάγνωση της νόσου του Alzheimer είναι οι **εξωκυτταρικές εναποθέσεις** (αμυλοειδείς πλάκες) του Αβ πεπτιδίου (*Aβ peptide*) και τα ενδοκυτταρικά **νευροϊνιδιακά δέματα** της πρωτεΐνης ταυ. Παρά τα γενετικά στοιχεία και την αποδεδειγμένη συμμετοχή του Αβ πεπτιδίου στη δυσλειτουργία των συνάψεων, στη διαταραχή της νευρικής σύνδεσης και στο νευρωνικό θάνατο συγκεκριμένων

περιοχών του εγκεφάλου, η ποσότητα και η κατανομή των εναποθέσεων του Αβ πεπτιδίου συσχετίζονται μόνο ασθενώς με την κλινική έκφραση της νόσου. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, η νόσος του Alzheimer να μην χαρακτηρίζεται ευρέως ως αμυλοείδωση παρά τον ξεκάθαρο παθολογικό ρόλο των αμυλοειδών εναποθέσεων σε αυτή (Sipe et al., 2016).

2.1.1.2 Νόσος του Huntington (Huntington Disease)

Η **νόσος του Huntington** είναι μία ανίατη νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από μη ελεγχόμενες κινήσεις, αλλαγές στη προσωπικότητα και πρόωρο θάνατο. Η νόσος του Huntington προκαλείται από μία μεταλλαγή στο γονίδιο IT-15, η οποία επεκτείνει τον αριθμό των επαναλήψεων των νουκλεοτιδίων CAG. Ως αποτέλεσμα, η πρωτεΐνη χαντιγκτίνη (*huntingtin*) περιέχει επαναλήψεις γλουταμινών (*polyQ*), με αποτέλεσμα να έχει αυξημένη τάση για λανθασμένο δίπλωμα και συσσωμάτωση (Arrasate and Finkbeiner, 2012). Τα χαρακτηριστικά **παθολογικά** στοιχεία της συγκεκριμένης νόσου είναι τα **ενδοκυτταρικά έγκλειστα** που εντοπίζονται στους πυρήνες των νευρώνων και αποτελούνται από τη μη φυσιολογικά διπλωμένη huntingtin. Αυτά τα συσσωματώματα εντοπίζονται και σε άλλες περιοχές των κυττάρων, συμπεριλαμβανομένων του κυτταροπλάσματος, των δενδριτών και των αξόνων (Ross and Tabrizi, 2011). Εξαιτίας της ιδιαίτερης μορφής αυτών των συσσωματωμάτων, από αρκετούς ερευνητές, δε θεωρούνται αμυλοειδή, με αποτέλεσμα να υπάρχει ακόμη διχασμός ως προς το χαρακτηρισμό της νόσου του Huntington ως αμυλοείδωση (Sipe et al., 2016).

2.1.1.3 Νόσος του Parkinson (Parkinson Disease)

Η **νόσος του Parkinson** είναι μία χρόνια και προοδευτική διαταραχή της κινητικότητας, με συμπτώματα το τρέμουλο σε ηρεμία, τη βραδύτητα κίνησης, την ακαμψία των άκρων και τη μειωμένη ισορροπία που συνεχίζουν να αναπτύσσονται και να επιδεινώνονται με την πάροδο του χρόνου (Flynn et al., 2018). Αυτά τα εξουθενωτικά συμπτώματα προκαλούνται από τον θάνατο των κυττάρων που παράγουν την ντοπαμίνη στην περιοχή της μέλανας ουσίας του εγκεφάλου (Lotharius and Brundin, 2002). Ένα **διαγνωστικό** κριτήριο της νόσου του Parkinson είναι η **παρουσία των σωματίων Lewy (Lewy bodies)** στον εγκέφαλο των ασθενών.

Αυτά τα **ενδοκυτταρικά έγκλειστα** σχηματίζονται από τα αμυλοειδή ινίδια της α-συνουκλεΐνης (*α-synuclein*) (Chiti and Dobson, 2006). Για καιρό η α-συνουκλεΐνη θεωρούνταν ότι δε σχηματίζει εξωκυτταρικά αμυλοειδή ινίδια, αλλά αυτοσυγκροτείται μόνο στα σωματίδια του Lewy, με μη αυστηρά προσδιορισμένες αμυλοειδογόνες ιδιότητες. Ωστόσο, το 2016, η συγκεκριμένη πρωτεΐνη εντάχθηκε στη λίστα των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών της Διεθνούς Ένωσης Αμυλοειδώσεων (ISA) (Sipe et al., 2016).

2.1.1.4 Αμυοτροφική σκλήρυνση κατά πλάκας 1 (Amyotrophic Lateral Sclerosis 1)

Η **αμυοτροφική σκλήρυνση κατά πλάκας 1 (ALS1)** είναι μία θανατηφόρος νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από τον επιλεκτικό θάνατο των άνω και κάτω κινητικών νευρώνων, οδηγώντας σε σταδιακή ατροφία των μυών, παράλυση και τελικά θάνατο (Chattopadhyay and Valentine, 2009). Ενώ οι πιο γνωστές μορφές της ALS1 είναι σποραδικές και δεν έχουν γνωστή αιτία, ένα μικρό σύνολο περιστατικών οφείλεται σε μεταλλαγές της πρωτεΐνης υπεροξειδική δισμουτάση χαλκού-σιδήρου 1 (*Superoxide dismutase [Cu-Zn] - SOD1*). Ο σχηματισμός **εγκλείστων** πλούσιων σε **SOD1** στο νωτιαίο μυελό είναι ένα αξιοσημείωτο χαρακτηριστικό των ασθενών που πάσχουν από τον συγκεκριμένο τύπο της ALS1. Αυτά τα έγκλειστα έχει αποδειχθεί ότι σχηματίζονται από **ινίδια** της SOD1, προτείνοντας ότι η μετατροπή της διαλυτής SOD1 σε αμυλοειδή ινίδια ίσως παίζει σημαντικό παθολογικό ρόλο στην ALS (Sasaki et al., 2005). Ακόμη, σε ορισμένες σποραδικές μορφές ALS έχουν βρεθεί έγκλειστα στον νωτιαίο μυελό των ασθενών. Όλα αυτά, καθιστούν την ALS μία πιθανή μορφή αμυλοείδωσης.

2.1.1.5 Νόσος των σωματίων Lewy (Lewy Body Disease)

Η νόσος των σωματίων Lewy είναι μία νευροεκφυλιστική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από άνοια, ήπιο παρκινσονισμό και διακυμάνσεις στην προσοχή και την εγρήγορση. Οι νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις τείνουν να προηγούνται των κινητικών συμπτωμάτων (McKeith et al., 2005). Η ιστολογική εξέταση αποκαλύπτει την παρουσία σωματίων Lewy στον εγκεφαλικό φλοιό καθώς και **αμυλοειδών**

πλακών, οι οποίες σχηματίζονται από το **Αβ πεπτίδιο** (*Aβ peptide*) (Dickson et al., 1989).

2.1.1.6 Νόσος του Pick (*Pick Disease of the Brain*)

Η **νόσος του Pick** είναι μία σπάνια μορφή άνοιας. Τα κλινικά χαρακτηριστικά της περιλαμβάνουν την αφασία, την απώλεια μνήμης και την αλλαγή στην προσωπικότητα (Uchihara et al., 2003). Αυτό το πρότυπο συμφωνεί με τα παθολογικά ευρήματα της περιγραφόμενης ατροφίας των πόλων του μετωπιαίου λοβού και του κροταφικού λοβού. Η απώλεια νευρώνων είναι μέγιστη στον ιππόκαμπο, τον ενδοκρινή φλοιό και την αμυγδαλή. Ένα από τα **παθολογικά** χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης νόσου είναι οι **εναποθέσεις αμυλοειδών ινιδίων της πρωτεΐνης tau**. Η συγκεκριμένη πρωτεΐνη εντάχθηκε πρόσφατα στην επίσημη λίστα των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών της ISA (Sipe et al., 2016).

2.1.1.7 Οσφυοπυελική μυϊκή δυστροφία τύπου 2B (*Limb-girdle muscular dystrophy, type 2B*)

Η οσφυοπυελική **μυϊκή δυστροφία τύπου 2B** είναι μία αργά προοδευτική νόσος που κληρονομείται με αυτοσωμικό υπολειπόμενο τρόπο. Η συγκεκριμένη ασθένεια προκαλεί μυϊκή αδυναμία και ατροφία των πυελικών μυών και των μυών των ώμων. Οφείλεται σε διάφορες μεταλλαγές του γονιδίου *DYSF*, που εκφράζει την πρωτεΐνη **δυσφερλίνη** (*dysferlin*) (Thompson and Straub, 2016). Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι παρά το ότι η δυσφερλίνη δεν ανήκει στην επίσημη λίστα της ISA με τις αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες, **αμυλοειδείς εναποθέσεις** της έχουν βρεθεί στους σκελετικούς μύες των ασθενών που πάσχουν από αυτήν την ασθένεια (Spuler et al., 2008). Αυτό την καθιστά μία πιθανή αμυλοείδωση που θα αναγνωριστεί με την πάροδο των χρόνων.

2.1.1.8 Σύνδρομο Creutzfeldt-Jakob (*Creutzfeldt-Jakob Syndrome*)

Το **σύνδρομο Creutzfeldt-Jakob** είναι μία μεταδοτική, θανατηφόρος, σπογγώδης εγκεφαλοπάθεια ή αλλιώς πριονοπάθεια, που έχει σποραδικές, γενετικές και επίκτητες μορφές. Στους εγκεφάλους των ασθενών που πάσχουν από το συγκεκριμένο σύνδρομο εντοπίζονται **εξωκυτταρικές εναποθέσεις με ή χωρίς τα**

χαρακτηριστικά των αμυλοειδών. Οι παθολογικές εναποθέσεις του συνδρόμου Creutzfeldt-Jakob σχηματίζονται από τα αμυλοειδή ινίδια της πρωτεΐνης prion (*prion protein*) (Kovacs and Budka, 2008). Στα κλινικά συμπτώματα της νόσου ανήκουν η δυσκολία στη κίνηση και την ομιλία, η απώλεια της μνήμης και τα προβλήματα στην όραση. Δεδομένης της παρουσίας των αμυλοειδών εναποθέσεων, το σύνδρομο Creutzfeldt-Jakob αποτελεί μία αμυλοείδωση.

2.1.1.9 Kuru

Η **Kuru** είναι μία πολύ σπάνια, ανίατη και θανατηφόρα νευροεκφυλιστική διαταραχή, η οποία παλαιότερα ήταν κοινή μεταξύ των ιθαγενών της Παπούα Νέας Γουινέας, οι οποίοι εφαρμόζουν ένα είδος κανιβαλισμού, τρώγοντας εγκεφάλους πεθαμένων στο πλαίσιο της τελετουργικής τους κηδείας. Η Kuru προκαλείται από τη μετάδοση του μη φυσιολογικά διπλωμένου πεπτιδίου prion, το οποίο σχηματίζει **αμυλοειδείς εναποθέσεις** στους εγκεφάλους των ασθενών (Hainfellner et al., 1997). Η σταδιακή καταστροφή των νευρικών κυττάρων έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση ενός πλήθους κλινικών συμπτωμάτων όπως απώλεια του συντονισμού των κινήσεων και τρόμο (Liberski, 2013). Δεδομένου του παθολογικού ρόλου των αμυλοειδών στην εμφάνιση της συγκεκριμένη ασθένειας, η Kuru κατατάσσεται στις αμυλοειδώσεις και η πρωτεΐνη prion (*prion protein*) ανήκει στην επίσημη λίστα των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών της ISA.

2.1.1.10 Νόσος του Gerstmann-Straussler-Scheinker (Gerstmann-Straussler-Scheinker Disease)

Η **νόσος του Gerstmann-Straussler-Scheinker** είναι μια νευροεκφυλιστική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τη σταδιακή επιδείνωση της εγκεφαλικής λειτουργίας ξεκινώντας κατά την πέμπτη ή έκτη δεκαετία της ζωής, με κυρίαρχη την αταξία στην κίνηση, τη δυσκολία στην ομιλία, την ψευδοκουστική συμπτωματολογία, τη συναισθηματική αστάθεια και την άνοια (Schlote et al., 1980). Και αυτή η ασθένεια ανήκει στην κατηγορία των μεταδοτικών **σπογγωδών εγκεφαλοπαθειών**, και κύριο **παθολογικό χαρακτηριστικό** της είναι η εναπόθεση **αμυλοειδών ινιδίων της πρωτεΐνης prion (*prion protein*)** στους εγκεφάλους των ασθενών (Di Fede et al.,

2007). Συνεπώς, και η νόσος του Gerstmann-Straussler-Scheinker ανήκει στις αμυλοειδώσεις.

2.1.1.11 Πριονοπάθεια μεταβλητής ευαισθησίας σε πρωτεάσες (Variably Protease-Sensitive Prionopathy)

Η **πριονοπάθεια μεταβλητής ευαισθησίας σε πρωτεάσες (VPSPr)** είναι μία νευροεκφυλιστική ασθένεια που περιλαμβάνει τη πρωτεΐνη prion (*prion protein*). Τόσο παθολογικά, όσο και κλινικά, διαφοροποιείται από τις κλασσικές ανθρώπινες πριονοπάθειες. Ορισμένα από τα διανοητικά και κινητικά συμπτώματα που κυριαρχούν είναι αλλαγές στη συμπεριφορά και τη διάθεση, γλωσσικά προβλήματα, αταξία και παρκινσονισμός. Από το παθολογικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι ο σπογγώδης εκφυλισμός και οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις της πρωτεΐνης prion** (Gambetti et al., 2008; Gambetti et al., 2011).

2.1.1.12 Θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (Insomnia, Fatal Familial)

Η **θανατηφόρος οικογενής αϋπνία (FFI)** είναι μία θανατηφόρος αυτοσωμική επικρατής νόσος που προκαλείται από μία μεταλλαγή στο γονίδιο που κωδικοποιεί το πεπτιδίο prion (Medori and Tritschler, 1993). Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά της συγκεκριμένης νόσου περιλαμβάνουν διαταραχές του ύπνου, με αϋπνίες συνοδευόμενες από διαταραχές του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ψευδαισθήσεις, παραλήρημα μεταξύ άλλων συμπτωμάτων (Krasnianski et al., 2008). Αν και η ανιχνεύσιμη ποσότητα του πεπτιδίου prion είναι μικρότερη στην περίπτωση της FFI σε σύγκριση με τις υπόλοιπες ανθρώπινες πριονοπάθειες και εδώ εντοπίζονται **αδιάλυτα συσσωματώματα αμυλοειδών ινιδίων της πρωτεΐνης prion (*prion protein*)**(Llorens et al., 2017).

2.1.1.13 Συστημική αμυλοείδωση της Prion Protein (PrP Systemic Amyloidosis)

Η **συστημική αμυλοείδωση της PrP** είναι ένας συστημικός κληρονομούμενος τύπος αμυλοείδωσης, και οφείλεται σε μεταλλαγή του γονιδίου που κωδικοποιεί τη πρωτεΐνη prion (*prion protein*) (Bible, 2014). Αποτελεί μία καινούργια μορφή πριονοπάθειας που πρώτη φορά περιγράφηκε το 2013 (Mead et al., 2013). Ο

φαινότυπος της συγκεκριμένης προινοπάθειας διαφέρει από τις υπόλοιπες καθώς οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις** της πρωτεΐνης p10^{nc} εντοπίζονται σε **περιφερικά όργανα** και όχι στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Στα κλινικά χαρακτηριστικά κυριαρχούν η διάρροια, η ναυτία και οι λοιμώξεις της ουροδόχου κύστης, τα οποία εμφανίζονται κατά την τέταρτη δεκαετία της ζωής. Αυτό το σύνδρομο εξελίσσεται μέχρι τον θάνατο του ασθενούς και η κλινική διάρκεια είναι συνήθως μεγαλύτερη από 20 έτη (Mead and Reilly, 2015).

2.1.1.14 Σακχαρώδης Διαβήτης Τύπου 2 (Diabetes Mellitus, Type 2)

Ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 αποτελεί μία **πολύπλοκη μεταβολική ασθένεια**, η οποία χαρακτηρίζεται από τη χρόνια αντίσταση στην ινσουλίνη, και την σταδιακή δυσλειτουργία και μείωση του αριθμού των παγκρεατικών β-κυττάρων (Butler et al., 2003). Χαρακτηριστικό **παθολογικό** γνώρισμα των ασθενών που πάσχουν από σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 είναι η **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων της πρωτεΐνης αμυλίνης** (ή IAPP) στα παγκρεατικά νησίδια του Langerhans (Hull et al., 2004). Όλο και περισσότερες μελέτες υποδεικνύουν ότι τα τοξικά συσσωματώματα του IAPP συμβάλλουν στη δυσλειτουργία των β-κυττάρων και την εμφάνιση της νόσου (Haataja et al., 2008). Ωστόσο, παρά τα αυξανόμενα δεδομένα που υποδεικνύουν την σημασία των αμυλοειδών εναποθέσεων στην εμφάνιση της ασθένειας, ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2 δε χαρακτηρίζεται ακόμα από την επιστημονική κοινότητα ως αμυλοείδωση (Sipe et al., 2014).

2.1.1.15 Προλακτίνωμα (Prolactinoma)

Το **προλακτίνωμα** είναι μία καλοήθης νεοπλασία (αδένωμα) της υπόφυσης, το οποίο παράγει υψηλές συγκεντρώσεις της πρωτεΐνης **προλακτίνη** (*prolactin*). Τα προλακτινώματα αποτελούν τους συχνότερους τύπους όγκων της υπόφυσης, και αντιπροσωπεύουν τη συνηθέστερη αιτία της υπερπρολακτιναιμίας (Jimenez et al., 2008). Πιο συχνά εμφανίζεται σε γυναίκες που βρίσκονται στην αναπαραγωγική ηλικία. Οι κλινικές εκδηλώσεις ποικίλουν ανάλογα με το φύλο, την ηλικία και το μέγεθος του όγκου. Μία σχετικά σπάνια παρατήρηση στο προλακτίνωμα είναι η παρουσία **αμυλοειδών εναποθέσεων** στην υπόφυση, με την προλακτίνη να αποτελεί την πρωτεΐνη που τις σχηματίζει (Westermarck et al., 1997).

2.1.1.16 Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Thyroid Cancer, Medullary)

Το **μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς (Medullary Thyroid Cancer, MTC)** είναι μία μορφή καρκίνου του θυρεοειδούς η οποία ξεκινάει από τα παραθυλακοκύτταρα (C-κύτταρα) του θυρεοειδούς, που παράγουν την ορμόνη **καλσιτονίνη (calcitonin)** (Hazard et al., 1959). Ο συγκεκριμένος τύπος καρκίνου είναι ο τρίτος πιο συχνός τύπος καρκίνου του θυρεοειδούς. Έχει αποδειχθεί ότι το MTC σχετίζεται με την **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων της καλσιτονίνης** στον θυρεοειδή αδένα και γειτονικούς λεμφαδένες (Khurana et al., 2004).

2.1.1.17 Ενασβεστιούμενος επιθηλιακός οδοντογενής όγκος (Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor)

Ο **ενασβεστιούμενος επιθηλιακός οδοντογενής όγκος** είναι ένας σπάνιος, αργά αναπτυσσόμενος, τοπικός όγκος των δοντιών. Αναπτύσσεται εντός της άνω ή κάτω γνάθου και συνήθως προκύπτει από μη σταθερά δόντια. Ένα αξιοσημείωτο **ιστολογικό** χαρακτηριστικό του συγκεκριμένου όγκου είναι η παρουσία **αμυλοειδών εναποθέσεων της αμυλοειδογόνου πρωτεΐνης ΑΟΑΡ (odontogenic ameloblast-associated protein)** (Murphy et al., 2008).

2.1.1.18 Δικτυωτή δυστροφία κερατοειδούς τύπου 1 (Lattice corneal dystrophy type 1)

Η **δικτυωτή δυστροφία κερατοειδούς τύπου 1** είναι μία αυτοσωμική επικρατής κληρονομούμενη τοπική αμυλοείδωση, που χαρακτηρίζεται από την εναπόθεση **αμυλοειδών ινιδίων στο στρώμα του κερατοειδούς** (Munier et al., 1997). Οι εναποθέσεις αυτές προκαλούν σοβαρές διαταραχές στην όραση και συνήθως απαιτείται μεταμόσχευση κερατοειδούς κατά την τρίτη δεκαετία ζωής για την αποκατάσταση της όρασης. Η πρωτεΐνη που εντοπίζεται στις συγκεκριμένες αμυλοειδείς εναποθέσεις είναι η **κερατοεπιθελίνη (keratoepithelin)** (Takacs et al., 1998).

2.1.1.19 Δυστροφία κερατοειδούς, τύπου δίκην σταγόνων ζελατίνης (Corneal dystrophy, gelatinous drop-like)

Η **δυστροφία κερατοειδούς, τύπου δίκην σταγόνων ζελατίνης** είναι μία αυτοσωμική υπολειπόμενη ασθένεια, η οποία χαρακτηρίζεται από **κερατοειδείς υποεπιθηλιακές και στρωματικές εναποθέσεις αμυλοειδών ινιδίων** με ζελατινώδη μορφή (Kaza et al., 2017). Πρώτη φορά περιγράφηκε το 1994 και αναφερόταν ως «πρωτογενής οικογενής αμυλοείδωση ή υποεπιθηλιακή αμυλοείδωση». Σε αυτόν τον τύπο αμυλοείδωσης, η υπεύθυνη αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη είναι η **λακτοτρανσφερίνη (lactotransferrin)** (Klintworth et al., 1997).

2.1.1.20 Δυστροφία κερατοειδούς, τύπου Avellino (Corneal dystrophy Avellino type)

Η **δυστροφία κερατοειδούς, τύπου Avellino** αποτελεί μία κληρονομική επικρατής κερατοειδής δυστροφία που χαρακτηρίζεται από την ανάπτυξη **μικρών κόκκων** στο στρώμα του κερατοειδούς που αργότερα αναπτύσσουν αλλοιώσεις. Και σ' αυτόν τον τύπο δυστροφίας εμφανίζονται στον κερατοειδή **αμυλοειδείς εναποθέσεις της κερατοεπιθελίνης (keratoepithelin)** (Awwad et al., 2008).

2.1.1.21 Κληρονομούμενη εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, Ισλανδικού τύπου (Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy, Icelandic Type)

Η **κληρονομούμενη εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, Ισλανδικού τύπου (ACys Amyloidosis)** είναι μία σπάνια αυτοσωμική επικρατής νόσος, η οποία οφείλεται στις **εναποθέσεις αμυλοειδών ινιδίων** της κυστατίνης C (*cystatin C*) στους εγκεφάλους νεαρών ατόμων από την Ισλανδία. Αυτές οι εναποθέσεις προκαλούν θανατηφόρες ενδοεγκεφαλικές αιμορραγίες στους ασθενείς. Η συγκεκριμένη ασθένεια ανήκει στην ευρύτερη κατηγορία των **κληρονομούμενων αμυλοειδώσεων** και οφείλεται σε μία μεταλλαγή στο γονίδιο της κυστατίνης C, που έχει ως συνέπεια τη μείωση της σταθερότητας της πρωτεΐνης και το επακόλουθο λάθος δίπλωμά της στη δομή των αμυλοειδών ινιδίων (Olafsson and Grubb, 2000).

2.1.1.22 Οικογενής άνοια, Βρετανικού τύπου (*Dementia, familial British*)

Η **οικογενής άνοια, Βρετανικού τύπου** (*Familial British Dementia, FBD*) είναι μία σπάνια αυτοσωμική επικρατής μορφή εγκεφαλικής αμυλοειδούς αγγειοπάθειας, η οποία ωστόσο εμφανίζει αρκετές ομοιότητες με τη σποραδική μορφή της νόσου του Alzheimer (Mead et al., 2000). Σχετίζεται με μία συγκεκριμένη μεταλλαγή του γονιδίου *BR12*, η οποία έχει ως αποτέλεσμα την παραγωγή ενός πεπτιδίου με «τάση για συσσωμάτωση» (Vidal et al., 1999; Vidal et al., 2000). Τα κύρια **παθολογικά** χαρακτηριστικά της ασθένειας είναι η παρεγχυματική **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων** του αμυλοειδογόνου πεπτιδίου Aβ_{β1}, με αποτέλεσμα την ισχαιμική βλάβη της λευκής ουσίας του εγκεφάλου. Οι ασθενείς εμφανίζουν τα κλινικά συμπτώματα της ασθένειας κατά την τέταρτη με πέμπτη δεκαετία της ζωής τους. Σ' αυτά περιλαμβάνονται η προοδευτική άνοια, η σπαστική τετραπάρεση και η εγκεφαλική αταξία (Ghisso et al., 2000).

2.1.1.23 Οικογενής άνοια, Δανέζικου τύπου (*Dementia, familial Danish*)

Η **οικογενής άνοια, Δανέζικου τύπου** (*Familial Danish Dementia, FDD*) είναι μία σπάνια νευροεκφυλιστική διαταραχή, η οποία παθολογικά χαρακτηρίζεται από την εκτεταμένη **εγκεφαλική αμυλοειδή αγγειοπάθεια**, την παρεγχυματική πρωτεϊνική εναπόθεση και το νευροϊνιδιακό εκφυλισμό. Και αυτή η νόσος σχετίζεται με μεταλλαγή στο γονίδιο *BR12*, με αποτέλεσμα την παραγωγή του **αμυλοειδογόνου πεπτιδίου ADan**. Στα κλινικά συμπτώματα της ασθένειας περιλαμβάνεται η αταξία και η άνοια. Ο καταρράκτης και η απώλεια της ακοής αποτελούν επίσης κλινικά χαρακτηριστικά στην συγκεκριμένη ασθένεια (Gibson et al., 2004).

2.1.1.24 Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, σχετιζόμενη με το APP (*Cerebral Amyloid Angiopathy, APP-related*)

Η **εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, σχετιζόμενη με APP** είναι μία σπάνια αυτοσωμική διαταραχή, η οποία χαρακτηρίζεται κλινικά από επαναλαμβανόμενα αιμορραγικά εγκεφαλικά επεισόδια και άνοια σε ασθενείς μέσης ηλικίας (Bornebroek et al., 1996). Το **παθολογικό** χαρακτηριστικό της νόσου είναι η

εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια και διάχυτες εγκεφαλικές πλάκες, ενώ τα νευροϊνιδικά δεμάτια σπάνια συναντώνται (Maat-Schieman et al., 1996). Η συγκεκριμένη αμυλοείδωση οφείλεται σε μεταλλαγή στην πρόδρομη αμυλοειδή πρωτεΐνη (APP) κι επομένως οι αμυλοειδείς εναποθέσεις της σχηματίζονται από το Αβ πεπτίδιο (*Aβ peptide*) (Levy et al., 1990a). Το πιο γνωστό εναλλακτικό όνομα της συγκεκριμένης νόσου είναι κληρονομούμενη εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, Δανέζικου τύπου.

2.1.1.25 Αμυλοείδωση της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (AL amyloidosis)** αποτελεί μία από τις πιο κοινές και θανατηφόρες μορφές **συστημικής αμυλοείδωσης** (Kyle and Gertz, 1995). Η αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη στην AL αμυλοείδωση είναι είτε μία ολόκληρη ελαφριά αλυσίδα ή ένα θραύσμα ελαφριάς αλυσίδας που παράγεται από ένα κλώνο κυττάρων του πλάσματος στο μυελό των οστών (Sanchoawala, 2006). Οι **εναποθέσεις** της AL αμυλοείδωσης εντοπίζονται σε **ποικίλους ιστούς** όπως στο ήπαρ, στην καρδιά και στους πνεύμονες (Kaeser et al., 2007). Τα κύρια κλινικά συμπτώματα της ασθένειας είναι η ηπατική ανεπάρκεια, το νεφρωσικό σύνδρομο, η καρδιομυοπάθεια και η νευροπάθεια.

2.1.1.26 Αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Heavy-chain Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (AH Amyloidosis)** είναι ένας σπάνιος συστημικός τύπος αμυλοείδωσης, ο οποίος προκύπτει από την **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών** (Eulitz et al., 1990). Εξαιτίας της κλινικής ομοιότητάς της με την AL αμυλοείδωση, μόνο ένας περιορισμένος αριθμός περιστατικών έχει καταγραφεί. Μερικά από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι το νεφρωσικό σύνδρομο και η νεφρική ανεπάρκεια (Gono et al., 2006).

2.1.1.27 Αμυλοείδωση της βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (Immunoglobulin Heavy and Light chain Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (AHL Amyloidosis)** είναι μία σπάνια και υποδιαγνωσμένη συστηματική αμυλοείδωση, στην οποία τα **αμυλοειδή ινίδια** προκύπτουν από την εναπόθεση τόσο της βαριάς όσο και της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών. Παρά τις κλινικές ομοιότητες μεταξύ της AHL αμυλοείδωσης και της AL αμυλοείδωσης, υπάρχουν πολλές διαφορές. Οι ασθενείς που πάσχουν από AHL αμυλοείδωση έχουν καλύτερα ποσοστά επιβίωσης, ενώ δεν εμφανίζονται συχνά εναποθέσεις στην καρδιά σε αντίθεση με την AL αμυλοείδωση (Nasr et al., 2013).

2.1.1.28 AA Αμυλοείδωση (AA amyloidosis)

Η **AA αμυλοείδωση** είναι μία μορφή **συστημικής** αμυλοείδωσης και αποτελεί μακροπρόθεσμη **επιπλοκή** σε αρκετές χρόνιες φλεγμονώδεις διαταραχές, όπως η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η νόσος του Crohn, οι κακοήθειες καθώς και καταστάσεις που προδιαθέτουν υποτροπιάζουσες λοιμώξεις (Obici and Merlini, 2012). Η πρόκληση των βλαβών σε διάφορα όργανα είναι αποτέλεσμα της εξωκυτταρικής εναπόθεσης των **αμυλοειδών ινιδίων** από πρωτεολυτικά θραύσματα της αμυλοειδούς A πρωτεΐνης του ορού (*serum amyloid A protein - SAA*) (Ein et al., 1972). Η αυξημένη συγκέντρωση της συγκεκριμένης πρωτεΐνης είναι προϋπόθεση για την ανάπτυξη της νόσου. Το πιο κοινό κλινικό χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης ασθένειας είναι η πρωτεϊνουρία που οδηγεί σε νεφρωσικό σύνδρομο και νεφρική ανεπάρκεια (Westermarck et al., 2015).

2.1.1.29 Οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση της ινσουλίνης (Localized insulin-derived Amyloidosis)

Η **οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση της ινσουλίνης (AIns Amyloidosis)** είναι ένας κονδυλώδης τύπος υποδόριας αμυλοείδωσης, η οποία πρώτη φορά παρατηρήθηκε το 1983 (Storkel et al., 1983). Η μακροχρόνια, επανειλημμένη έγχυση ινσουλίνης στην ίδια θέση έχει ως αποτελέσματα την **εξωκυτταρική εναπόθεση αδιάλυτης ινσουλίνης (insulin)**, η οποία σχηματίζει αμυλοειδή ινίδια στη θέση έγχυσης της

(Dische et al., 1988; Nilsson, 2016). Η AIns αμυλοείδωση εμφανίζεται κυρίως σε ασθενείς που πάσχουν από ινσουλινοεξαρτώμενο σακχαρώδη διαβήτη κι επομένως τους χορηγείται για χρόνια φαρμακευτική ινσουλίνη. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της ιατρογενούς ασθένειας είναι σκληρές υποδόριες μάζες στη θέση ένεσης της ινσουλίνης και σε ορισμένες περιπτώσεις υπάρχει και αλλαγή του χρώματος του υπερκείμενου δέρματος (Nagase et al., 2014).

2.1.1.30 Αμυλοείδωση του αντιρετροϊκού φαρμάκου Enfuvirtide (Enfuvirtide-induced Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση του αντιρετροϊκού φαρμάκου** Enfuvirtide (*AEnf Amyloidosis*) είναι μία τοπική αμυλοείδωση. Το φάρμακο enfuvirtide χορηγείται σε ασθενείς που έχουν προσβληθεί από τον ιό του HIV. Όπως και στην περίπτωση της αμυλοείδωσης της ινσουλίνης, οι ασθενείς που δεν μεταβάλλουν τη θέση έγχυσης του συγκεκριμένου ενέσιμου φαρμάκου για μεγάλο χρονικό διάστημα, **εμφανίζουν υποδόριες αμυλοειδείς εναποθέσεις** (D'Souza et al., 2014).

2.1.1.31 Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I (Apolipoprotein A-I associated Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I** (*ApoAI Amyloidosis*) εμφανίζεται με δύο μορφές, είτε ως σποραδική είτε ως κληρονομούμενη. Η **σποραδική** της μορφή προκαλείται από την αμυλοειδή εναπόθεση της φυσικού τύπου απολιποπρωτεΐνης A-I (*apolipoprotein A-I*) στις αρτηριοσκληρωτικές πλάκες (Ramella et al., 2011). Από την άλλη, ο **κληρονομούμενος** τύπος σχετίζεται με μεταλλαγές του γονιδίου *APOA1*. Οι εναποθέσεις της μεταλλαγμένης απολιποπρωτεΐνης A-I εντοπίζονται σε διάφορα **περιφερειακά όργανα**, όπως στο συκώτι, στην σπλήνα, στο δέρμα και αλλού (Mangione et al., 2001). Περισσότερες από 20 μεταλλαγές του γονιδίου *APOA1* έχουν βρεθεί ως υπεύθυνες για την εμφάνιση της συστημικής αυτής αμυλοείδωσης (Arciello et al., 2016).

2.1.1.32 Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II (Apolipoprotein A-II associated Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II** (AApoAII Amyloidosis) είναι μία αυτοσωμική, επικρατής, συστημική αμυλοείδωση (Benson et al., 2001). Η πλήρους μήκους μεταλλαγμένη ακολουθία της απολιποπρωτεΐνης A-II (*apolipoprotein A-II*) **εναποτίθεται ως αμυλοειδή ινίδια** κυρίως στους νεφρούς, αλλά και σε άλλα όργανα όπως η καρδιά και η σπλήνα (Gursky, 2014). Το κύριο κλινικό χαρακτηριστικό της συγκεκριμένης νόσου είναι η νεφρική ανεπάρκεια χαρακτηριζόμενη από οίδημα, πρωτεϊνουρία, αζωτεμία και υπέρταση (Magy et al., 2003). Αξίζει να σημειωθεί, ότι αμυλοειδή ινίδια της φυσικού τύπου απολιποπρωτεΐνης έχουν βρεθεί σε μία περίπτωση νεφρικής αμυλοείδωσης (Morizane et al., 2011). Ωστόσο, εξαιτίας της σπάνιας καταγραφής αυτού του φαινομένου, η συγκεκριμένη αμυλοείδωση θεωρείται κληρονομούμενη.

2.1.1.33 Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-IV (Apolipoprotein A-IV associated Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-IV** (AApoAIV Amyloidosis) είναι μία σπάνια συστημική αμυλοείδωση. Η πιο συχνή μορφή της είναι αυτή της νεφρικής αμυλοείδωσης, όπου οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις** εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στον μυελό των νεφρών. Τυπικό κλινικό χαρακτηριστικό των ασθενών που πάσχουν από αυτόν τον τύπο αμυλοείδωσης είναι η σταδιακή απώλεια της λειτουργίας των νεφρών.(Dasari et al., 2016; Sethi et al., 2012). Άλλοι ιστοί στους οποίους έχουν βρεθεί αμυλοειδείς εναποθέσεις της απολιποπρωτεΐνης A-IV (*apolipoprotein A-IV*) είναι η καρδιά, οι πνεύμονες και το έντερο.

2.1.1.34 Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-II (Apolipoprotein C-II associated Amyloidosis)

Η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-II** (AApoCII Amyloidosis) είναι μία σπάνια κληρονομούμενη νόσος, η οποία πρώτη φορά περιγράφηκε το 2016 από τους Nasr και τους συνεργάτες του (Nasr et al., 2017). **Αμυλοειδείς εναποθέσεις** της απολιποπρωτεΐνης C-II εντοπίζονται στους νεφρούς των ασθενών. Τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της ασθένειας είναι όμοια με αυτά της AL αμυλοείδωσης,

γεγονός που συχνά οδηγεί σε λανθασμένη διάγνωση της, με αποτέλεσμα να μην ακολουθείται σωστή φαρμακευτική αγωγή (Lohani et al., 2016). Προς το παρόν μία μεταλλαγή του γονιδίου *APOC2* έχει συσχετιστεί με την αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-II (*apolipoprotein C-II*).

2.1.1.35 Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-III (*Apolipoprotein C-III associated Amyloidosis*)

Η **αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-III** (*AApoCIII Amyloidosis*) είναι μία κληρονομούμενη επικρατής συστηματική αμυλοείδωση, η οποία πρώτη φορά περιγράφηκε το 2016 από τους Valleix και συνεργάτες του (Valleix et al., 2016). Το κύριο σύμπτωμα της συγκεκριμένης νόσου είναι η εμφάνιση του συνδρόμου Sicca. Όλα τα κλινικά χαρακτηριστικά προκαλούνται από την **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων** της απολιποπρωτεΐνης C-III (*apolipoprotein C-III*) σε διάφορα όργανα και ιστούς όπως οι νεφροί, η καρδιά και οι σιελογόνοι αδένες. Η μεταλλαγή που έχει συσχετιστεί με τον συγκεκριμένο τύπο αμυλοείδωσης είναι η D25V (Valleix et al., 2016).

2.1.1.36 Σύνδρομο Meretoja (*Meretoja Syndrome*)

Το **σύνδρομο Meretoja** ή αλλιώς **αμυλοείδωση της γελσολίνης** (*AGel Amyloidosis*) είναι μία σπάνια, αυτοσωμική επικρατής μορφή συστηματικής αμυλοείδωσης, που οφείλεται σε μεταλλαγές του γονιδίου της γελσολίνης (*gelsolin*) (de la Chapelle et al., 1992; Levy et al., 1990b; Meretoja, 1969). Οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις** της μεταλλαγμένης γελσολίνης εντοπίζονται σε μία ποικιλία οργάνων και ιστών, όπως το κεντρικό νευρικό σύστημα, το δέρμα και τα μάτια. Τα κύρια κλινικά χαρακτηριστικά είναι η κρανιακή και περιφερική πολυνευροπάθεια, η αργή προοδευτική δυστροφία του κερατοειδούς και η δερματική αμυλοείδωση, ενώ μπορεί να εμφανιστούν και άλλα συστηματικά συμπτώματα, όπως προβλήματα στην κίνηση και μικρή γνωσιακή δυσλειτουργία (Kiuru, 1998; Meretoja, 1969).

2.1.1.37 Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της α-αλυσίδας του ινωδογόνου (Hereditary fibrinogen A alpha-chain Amyloidosis)

Η κληρονομούμενη αμυλοείδωση της α-αλυσίδας του ινωδογόνου (*AFib Amyloidosis*) είναι μία αυτοσωμική επικρατής διαταραχή (Benson et al., 1993), η οποία αποτελεί την πρώτη αμυλοείδωση στην οποία καταγράφηκαν **αμυλοειδείς εναποθέσεις** στους νεφρούς χωρίς να παρουσιαστεί νεφρική ανεπάρκεια. Πέρα από τους νεφρούς, αμυλοειδή ινίδια της α-αλυσίδας του ινωδογόνου εντοπίζονται και σε άλλους ιστούς όπως η καρδιά, το ήπαρ και η σπλήνα. Ένα πλήθος **μεταλλαγών** του γονιδίου που εκφράζει την α-αλυσίδα του ινωδογόνου (*fibrinogen A alpha-chain*) έχουν συσχετιστεί με τη συγκεκριμένη αμυλοείδωση (Stangou et al., 2010; Uemichi et al., 1994). Στα κλινικά συμπτώματα της νόσου περιλαμβάνονται η πρωτεϊνουρία, η υπέρταση και η δυσλειτουργία του οργάνου που φέρει τις αμυλοειδείς εναποθέσεις.

2.1.1.38 Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της λυσοζύμης (Hereditary lysozyme Amyloidosis)

Η κληρονομούμενη αμυλοείδωση της λυσοζύμης (*ALys Amyloidosis*) είναι μία αυτοσωμική επικρατής κληρονομούμενη συστημική αμυλοείδωση, που περιγράφηκε πρώτη φορά το 1993 (Benyamine et al., 2017; Pepys et al., 1993). Η αυξημένη έκκριση της λυσοζύμης (*lysozyme*) εξηγεί μερικώς την εμφάνιση των **αμυλοειδών εναποθέσεων** σε ποικίλα όργανα, οδηγώντας στην δυσλειτουργία τους. Αρκετές **μεταλλαγές** του γονιδίου της λυσοζύμης έχουν περιγραφεί, αλλά δεν έχει βρεθεί κάποια συσχέτιση μεταξύ των μεταλλαγών και των φαινοτύπων (Benyamine et al., 2017) της ασθένειας. Μερικά από τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου είναι η ρήξη του ήπατος, η νεφρική ανεπάρκεια και οι αιμορραγίες του πεπτικού συστήματος (Jean et al., 2014; Sattianayagam et al., 2012).

2.1.1.39 Αμυλοείδωση του λευκοκυτταρικού χημειοτακτικού παράγοντα 2 (Leukocyte chemotactic factor 2 Amyloidosis)

Η αμυλοείδωση του λευκοκυτταρικού χημειοτακτικού παράγοντα 2 (*ALECT2 amyloidosis*) αποτελεί ένα συστημικό τύπο αμυλοείδωσης, στον οποίο **αμυλοειδή**

ινίδια της πρωτεΐνης LECT2 (*leukocyte cell-derived chemotaxin-2*) εντοπίζονται σε διάφορους ιστούς (Benson et al., 2008; Nasr et al., 2015). Οι πιο συχνές μορφές της είναι αυτές της **νεφρικής** και **ηπατικής** αμυλοείδωσης, ενώ αμυλοειδείς εναποθέσεις της LECT2 πρωτεΐνης εντοπίζονται στο πάγκρεας, στο μικρό έντερο, στους παραθυρεοειδείς αδένες και αλλού (Nasr et al., 2015). Αν και η ALECT2 αμυλοείδωση δε φαίνεται να προκαλείται από κάποια μεταλλαγή, όλες οι περιπτώσεις που έχουν καταγραφεί είναι ομόλογες για έναν νουκλεοτιδικό πολυμορφισμό, στη θέση 40 της ώριμης αμινοξικής ακολουθίας, προκαλώντας αλλαγή του αμινοξικού καταλοίπου της βαλίνης (Val) σε ισολευκίνη (Ile) (Dogan, 2017). Τα κλινικά χαρακτηριστικά της νόσου ποικίλουν ανάλογα με το όργανο που έχει επηρεαστεί. Πολλά περιστατικά έχουν διαγνωστεί λανθασμένα ως AA ή AL αμυλοείδωση βάσει των κλινικών συμπτωμάτων των ασθενών.

2.1.1.40 Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου (Wild-type transthyretin-related Amyloidosis) και Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης (Amyloidosis, Hereditary, Transthyretin-Related)

Η **αμυλοείδωση** που προκαλείται από την εναπόθεση των **αμυλοειδών ινιδίων της τρανσθυρετίνης** (*transthyretin*) διακρίνεται σε δύο τύπους: 1) την **αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου** (*ATTRwt Amyloidosis*) και 2) την **κληρονομούμενη αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης** (*ATTRv Amyloidosis*) (Galant et al., 2017). Στην πρώτη περίπτωση, οι αμυλοειδείς εναποθέσεις προκύπτουν από το **λανθασμένο** δίπλωμα της **φυσιολογικής πρωτεΐνης**. Παλαιότερα ήταν γνωστή με τον όρο «**συστημική αμυλοείδωση των ηλικιωμένων**» καθώς εμφανίζεται σε άτομα μεγάλης ηλικίας. Οι εναποθέσεις εντοπίζονται κατά κύριο λόγο στην καρδιά (Westermarck et al., 2003). Από την άλλη, η κληρονομούμενη μορφή της νόσου οφείλεται στην εναπόθεση της **μεταλλαγμένης τρανσθυρετίνης**. Περισσότερες από 100 μεταλλαγές έχουν συσχετιστεί με την πρόκληση της συγκεκριμένης αμυλοείδωσης (Galant et al., 2017). Στον κληρονομούμενο τύπο οι ιστοί που επηρεάζονται, κατά κύριο λόγο, είναι το αυτόνομο και περιφερικό νευρικό σύστημα, ο γαστρεντερικός σωλήνας και τα μάτια.

2.1.1.41 Αμυλοείδωση της β₂-μικροσφαιρίνης, φυσικού τύπου (*Wild type beta-2-microglobulin-related Amyloidosis*) και Κληρονομούμενη αμυλοείδωση της β₂-μικροσφαιρίνης (*Hereditary beta-2-microglobulin-related Amyloidosis*)

Άλλη μία αμυλοείδωση που χωρίζεται σε δύο κατηγορίες είναι η **αμυλοείδωση της β₂-μικροσφαιρίνης** (*Aβ₂M Amyloidosis*), καθώς έχουν διαπιστωθεί δύο μορφές της, η επίκτητη και η κληρονομούμενη. Ο **επίκτητος τύπος** χαρακτηρίζεται ως αμυλοείδωση που σχετίζεται με την αιμοκάθαρση και αποτελεί σοβαρή επιπλοκή της χρόνιας θεραπείας της αιμοκάθαρσης (Gejyo et al., 1986; Scarpioni et al., 2016). Αυτή η αμυλοείδωση χαρακτηρίζεται από την **εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων της β₂-μικροσφαιρίνης** (*β₂-microglobulin*) σε οστεοαρθρικές δομές. Ωστόσο, το 2012, περιγράφηκε από τους Valleix και τους συνεργάτες του μία **κληρονομούμενη** μορφή της Αβ₂Μ αμυλοείδωσης. Η β₂-μικροσφαιρίνη σε αυτόν το τύπο διαθέτει μία μεταλλαγή στη θέση 76, όπου το αμινοξύ ασπαρτικό (D) αντικαθίσταται με ασπαραγίνη (N) (Valleix et al., 2012). Στην κληρονομούμενη μορφή της αμυλοείδωσης της β₂-μικροσφαιρίνης, οι αμυλοειδείς εναποθέσεις εντοπίζονται σε διαφορετικούς ιστούς από αυτούς της επικρατούς μορφής.

2.1.1.42 Κολπική αμυλοείδωση της καρδιάς (*Isolated Atrial Amyloidosis*)

Η **κολπική αμυλοείδωση της καρδιάς** (*IAA*) είναι μία οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση, στην οποία οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις** περιορίζονται στους κόλπους της καρδιάς. Παρόλο που οι κλινικές επιπτώσεις αυτής της καρδιακής αμυλοείδωσης δεν είναι ακόμα σαφείς, οι ασθενείς με IAA είναι πιο πιθανό να αναπτύξουν κολπική ινιδίωση (Kholova and Niessen, 2005; Poddaturi et al., 2013). Στις εναποθέσεις της συγκεκριμένης αμυλοείδωσης εντοπίζεται το **νατριουρητικό πεπτίδιο Α** (*natriuretic peptide A*) (Linke et al., 1988).

2.1.1.43 Αμυλοείδωση της μεδίνης (*Medin Amyloidosis*)

Η **αμυλοείδωση της μεδίνης** (*AMed Amyloidosis*) είναι μία τοπική αμυλοείδωση των ηλικιωμένων, που κυρίως επηρεάζει το θωρακικό τοίχωμα της αορτής. Οι **αμυλοειδείς εναποθέσεις** αποτελούνται από θραύσμα της πρωτεΐνης **λακταδερίνης**

(*lactadherin*) (Haggqvist et al., 1999). Η επίδρασή τους δεν είναι πλήρως γνωστή, ωστόσο θεωρείται ότι λόγω της θέσης τους επηρεάζει την ελαστικότητα των αιμοφόρων αγγείων (Larsson et al., 2007).

2.1.1.44 Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος (Amyloidosis, Primary Cutaneous)

Η **πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος** είναι μία μορφή τοπικής αμυλοείδωσης στην οποία **οι αμυλοειδείς εναποθέσεις** εντοπίζονται στο **δέρμα**. Αν και οι περισσότερες μορφές είναι σποραδικές, υπάρχουν σπάνιοι οικογενείς τύποι που σχετίζονται με μεταλλαγές στα γονίδια *OSMR* ή *IL31RA*. Υπάρχουν διάφοροι υποτύποι της συγκεκριμένης αμυλοείδωσης, με κάποιους από αυτούς να εμφανίζουν εναποθέσεις της κερατίνης (*keratin*), και άλλους εναποθέσεις της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών (*immunoglobulin light chain*). Κλινικό χαρακτηριστικό της νόσου είναι ο έντονος κνησμός με αποτέλεσμα τη φθορά του δέρματος (Weidner et al., 2017).

2.1.1.45 Υποτρίχωση του τριχωτού της κεφαλής (Hypotrichosis Simplex of the Scalp)

Η **υποτρίχωση του τριχωτού της κεφαλής (HSS)** είναι μία σπάνια νόσος που κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και επηρεάζει τόσο τους άντρες όσο και τις γυναίκες. Οι ασθενείς έχουν κανονικά μαλλιά όταν γεννιούνται, αλλά σταδιακά τα χάνουν, μέχρι την ολική απώλειά τους κατά την ενηλικίωση. Η συγκεκριμένη νόσος οφείλεται σε μεταλλαγές του γονιδίου της **κορνεοδεσμοσίνης** (*corneodesmosin*) (Moravvej-Farshi et al., 2014; Toribio and Quinones, 1974). Στο δέρμα των ασθενών που πάσχουν από HSS σχηματίζονται **εναποθέσεις αμυλοειδών ινιδίων**, οι οποίες έχουν **παρόμοια** μορφολογία με αυτές που συναντώνται στην πρωτογενή αμυλοείδωση του δέρματος. Ωστόσο, στην HSS οι εναποθέσεις σχηματίζονται από το μη φυσιολογικό δίπλωμα της **μεταλλαγμένης κορνεοδεσμοσίνης** (Caubet et al., 2010).

2.1.1.46 Αμυλοείδωση των σπερματικών κυστιδίων της τρίτης ηλικίας (*Senile Seminal Vesicle Amyloidosis*)

Η αμυλοείδωση των σπερματικών κυστιδίων της τρίτης ηλικίας (SSVA) είναι μια οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση που επηρεάζει τους ηλικιωμένους άντρες (Linke et al., 2005; Pitkanen et al., 1983). Οι αμυλοειδείς εναποθέσεις δεν εντοπίζεται μόνο στα σπερματικά κυστίδια αλλά και στους αγωγούς Wolff και τους εκκριτικούς αγωγούς του αντρικού αναπαραγωγικού συστήματος. Οι εναποθέσεις αποτελούνται από τα αμυλοειδή ινίδια της πρωτεΐνης **σεμενογελίνης I** (*semenogelin I*), ένα κύριο συστατικό του σπερματικού υγρού που παράγεται από το επιθήλιο των σπερματικών κυστιδίων και των αγγείων (Linke et al., 2005).

2.1.2 Κατηγορία *Clinical conditions associated with amyloidoses* (Κλινικές καταστάσεις σχετιζόμενες με αμυλοειδώσεις)

Στη συγκεκριμένη κατηγορία περιλαμβάνονται ασθένειες που εμφανίζονται ως **επιπλοκή** κάποια αμυλοείδωση. Στον **πίνακα 9** φαίνονται όλες οι ασθένειες αυτής της κατηγορίας.

Πίνακας 9. Ασθένειες σχετιζόμενες με αμυλοειδώσεις.

Κλινική κατάσταση σχετιζόμενη με αμυλοειδώσεις	Αμυλοείδωση	Αναφορά
Σύνδρομο Down (Down Syndrome)	Νόσος του Alzheimer	(Masters et al., 1985)
Ουρική αρθρίτιδα (Gout)	AA Αμυλοείδωση	(Levo et al., 1980)
Οικογενής μεσογειακός πυρετός (Familial Mediterranean Fever)	AA Αμυλοείδωση	(Knecht et al., 1985)
Μακροσφαιριναιμία του Waldenström (Waldenström Macroglobulinemia)	AL Αμυλοείδωση	(Jones et al., 1997)
	AA Αμυλοείδωση	(Moynier et al., 1980)
	Αμυλοείδωση της β2-μικροσφαιρίνης, φυσικού τύπου	(Jones et al., 1997)

Κλινική κατάσταση σχετιζόμενη με αμυλοειδώσεις	Αμυλοείδωση	Αναφορά
Λέμφωμα Non-Hodgkin (Lymphoma, Non-Hodgkin)	AL Αμυλοείδωση AA Αμυλοείδωση	(Cohen et al., 2004) (Zhu et al., 2004)
Βασικοκυτταρικό καρκίνωμα (Carcinoma, Basal Cell)	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Hashimoto and Brownstein, 1973)
Σμηγματορροϊκή κεράτωση (Keratosis, Seborrheic)	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Olsen and Westermarck, 1994)
Περιοδικά σύνδρομα σχετιζόμενα με κρυοπυρίνη (Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes)	AA Αμυλοείδωση	(Linke et al., 1983; Rowczenio et al., 2017)
Χρόνια υποτροπιάζουσα πολυεστιακή οστεομυελίτιδα (Chronic recurrent multifocal osteomyelitis)	AA Αμυλοείδωση	(Alabi et al., 1991)
Ρευματοειδής αρθρίτιδα (Arthritis, Reumatoid)	AA Αμυλοείδωση Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης, φυσικού τύπου	(Yeoman and Wilson, 1947) (Shinoda et al., 2015)
Ιδιοπαθείς φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου (Inflammatory Bowel Diseases)	AA Αμυλοείδωση	(Shorvon, 1977)
Καρκίνωμα νεφρικών κυττάρων (Carcinoma, Renal Cell)	AA Αμυλοείδωση	(Babu et al., 2014)
Αγκυλοποιητική σπονδυλίτιδα (Spondylitis, Ankylosing)	AA Αμυλοείδωση	(Halford and Clark, 1957)
Πολλαπλή ενδοκρινής νεοπλασία τύπου 2α (Multiple Endocrine Neoplasia Type 2a)	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Nunziata et al., 1989)
Σύνδρομο Schnitzler (Schnitzler Syndrome)	AA Αμυλοείδωση	(Mittal et al., 2013)
Νόσος του Bowen (Bowen's Disease)	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Speight et al., 1993)
Σπογγοειδής μυκητίαση (Mycosis Fungoides)	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Schott and Holzmann, 1965)

Κλινική κατάσταση σχετιζόμενη με αμυλοειδώσεις	Αμυλοείδωση	Αναφορά
Αγαμμασφαιριναιμία (Agammaglobulinemia)	AA Αμυλοείδωση	(Teilum, 1964)
Νόσος του Castleman (Castleman Disease)	AA Αμυλοείδωση	(Ordi et al., 1993)
Βρογχιεκτασία (Bronchiectasis)	AA Αμυλοείδωση	(Takeuchi et al., 1996)
	AL Αμυλοείδωση	(Lanks et al., 2016)
Κυστική ίνωση (Cystic Fibrosis)	AA Αμυλοείδωση	(Vilaseca et al., 1981)
Σύνδρομο του Behcet (Behcet Syndrome)	AA Αμυλοείδωση	(Rosenthal et al., 1975)
Οικογενής περιοδικός πυρετός (Periodic fever, familial, autosomal dominant)	AA Αμυλοείδωση	(Simon et al., 2001)
Οζωδης πολυαρθρίτιδα (Polyarthritis Nodosa)	AA Αμυλοείδωση	(Yorioka et al., 1999)
Ανεπάρκεια της μεβαλονικής κινάσης (Mevalonate Kinase Deficiency)	AA Αμυλοείδωση	(Obici et al., 2004)
Σύνδρομο του Sjogren (Sjogren's Syndrome)	AL Αμυλοείδωση	(Inoue et al., 2017)
	Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης, φυσικού τύπου	(Shinoda et al., 2015)
	Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	(Jhorar et al., 2018)
Συστηματικός ερυθματώδης λύκος (Lupus Erythematosus, Systemic)	AA Αμυλοείδωση	(King and Falls, 1976)

2.2 Ονοματολογία των ασθενειών στην AmyCo

Τα ονόματα των εγγραφών της AmyCo εξετάστηκαν λεπτομερώς και επιλέχθηκαν με προσοχή. Για το κύριο όνομα της κάθε ασθένειας χρησιμοποιήθηκε το ακόλουθο σχήμα **ονοματολογίας**:

- το **όνομα** που δίνεται από την **MeSH** (Rogers, 1963) χρησιμοποιείται ως κύριο όνομα της ασθένειας, εφόσον η νόσος αποτελεί εγγραφή της MeSH
- το **όνομα** που δίνεται από την **ICD-10** (WHO, 1992) επιλέγεται ως κεντρικό όνομα της εγγραφής, όταν η ασθένεια δεν είναι διαθέσιμη στη MeSH
- το πιο **κοινό όνομα της ασθένειας** καταχωρείται ως το κύριο όνομα της εγγραφής, όταν μία νόσος δεν είναι καταχωρημένη ούτε στην MeSH ούτε στην ICD-10

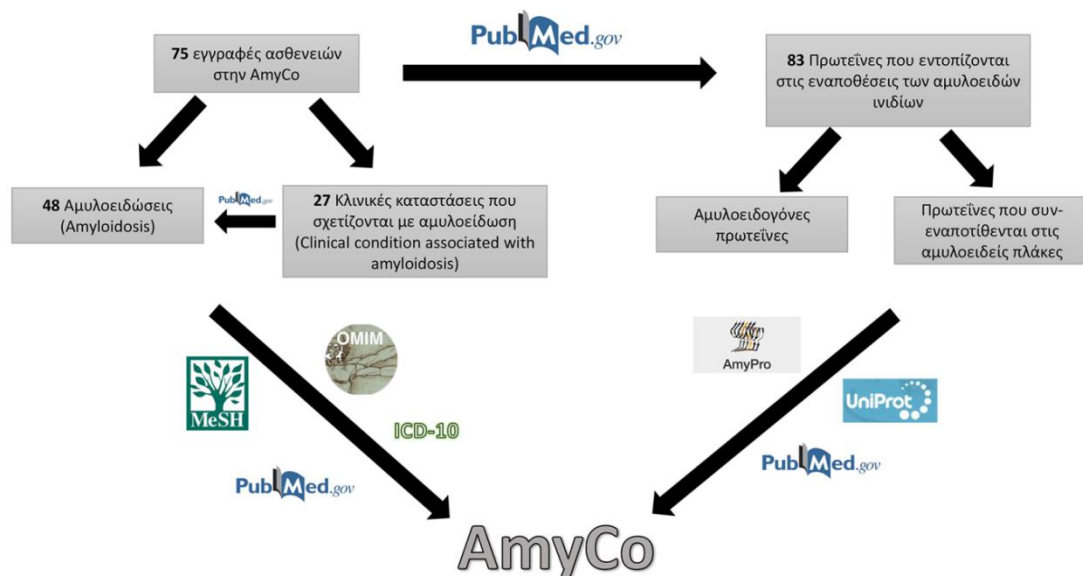
Συχνά χρησιμοποιούμενα ή σπανιότερα εμφανιζόμενα ονόματα **των ασθενειών** συμπεριλήφθησαν ως **εναλλακτικοί όροι** των εγγραφών. Ακόμη, η ονοματολογία που προτείνεται από την ISA προστέθηκε για την πλειοψηφία των εγγραφών που αντιστοιχούν στην κατηγορία «Amyloidosis». Το όνομα που προτείνεται από την ISA απαρτίζεται από δύο μέρη: το πρώτο μέρος αντιστοιχεί στο όνομα που έχει δοθεί από την ISA στην αμυλοειδογόνο πρωτεΐνη (Sipe et al., 2016), ενώ το δεύτερο μέρος είναι σε όλες τις περιπτώσεις ο όρος «Amyloidosis». Για παράδειγμα, το όνομα της νόσου Alzheimer, σύμφωνα με την ονοματολογία της ISA είναι «Αβ Amyloidosis».

2.3 Επιπλέον χαρακτηριστικά της AmyCo

Κάθε εγγραφή της βάσης ενημερώθηκε τόσο με το κύριο (υπεύθυνη πρωτεΐνη) όσο και με τα **δευτερεύοντα πρωτεϊνικά συστατικά** (συν-εναποτεθειμένα) που εντοπίζονται στις αμυλοειδείς εναποθέσεις. Τα τελευταία, συμπεριλήφθηκαν ειδικά για την κατηγορία «Amyloidosis», σε μία προσπάθεια να συσχετιστούν διακριτά πρωτεϊνικά συστατικά τα οποία τυχαίνει να συν-εναποτίθενται στις αμυλοειδείς πλάκες ενός ή περισσότερων παθολογικών καταστάσεων (Lavatelli et al., 2016; Valleix et al., 2016). Τα συν-εναποτεθειμένα συστατικά επιβεβαιώνονται πειραματικά είτε με ανοσοϊστοχημεία, είτε με πρωτεωμική ανάλυση βασισμένη σε φασματομετρία μάζας είτε με τεχνικές χρώσης και απεικόνισης (Lavatelli et al.,

2016; Miyazono et al., 1992; Nasr et al., 2017; Shoji et al., 1991; Valleix et al., 2016). Η ονοματολογία των πρωτεϊνών, η οποία χρησιμοποιείται σε ολόκληρη τη βάση, ακολουθεί τις σύγχρονες **κατευθυντήριες γραμμές που προτείνει η ISA**. Επιπλέον, οι ασθένειες που ανήκουν στην κατηγορία «Clinical conditions associated with amyloidosis» σχολιάστηκαν με μία σχετιζόμενη ασθένεια από την κατηγορία «Amyloidosis». Αυτό το χαρακτηριστικό της AmyCo **αναδεικνύει** τη σχέση μεταξύ παθολογικών καταστάσεων σε επίπεδο νόσου, με βάση τα υπάρχοντα δεδομένα από τη βιβλιογραφία.

Για κάθε εγγραφή παρέχονται **πληροφορίες** σχετικά με την αντίστοιχη ασθένεια και τις σχετιζόμενες πρωτεΐνες, μαζί με **βιβλιογραφικές αναφορές** [PubMed (PubMed_Coordinators, 2017)], αναφορές σε **ελεύθερα διαθέσιμες μεγάλες βάσεις δεδομένων** – όταν υπάρχουν – [MeSH (Rogers, 1963), ICD-10 (WHO, 1992), OMIM (Amberger et al., 2015)] και **πρωτεϊνικές βάσεις δεδομένων** [UniProt (Pundir et al., 2017), AmyPro (Varadi et al., 2018)]. Οι **ιστοί ή τα όργανα** που επηρεάζονται από την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων συλλέχθηκαν, επίσης, από την βιβλιογραφία και προστέθηκαν ως επιπλέον πληροφορία σε κάθε ασθένεια. Οι εγγραφές οι οποίες είναι κατατεθειμένες και στη MeSH, εμπλουτίστηκαν περαιτέρω με μία περιγραφή από τη MeSH (Rogers, 1963). Ένα επιπλέον πεδίο συμπληρώθηκε για κάθε ασθένεια, βασιζόμενο στο καθιερωμένο σύστημα ταξινόμησης της ICD-10 (WHO, 1992). Αναλυτικές πληροφορίες για τη συλλογή των δεδομένων στην εικόνα 12.



Εικόνα 12. Συλλογή πληροφοριών για τις εγγραφές της AmyCo. Για κάθε ασθένεια που είναι αποθηκευμένη στην AmyCo, βρέθηκαν βιβλιογραφικά οι πρωτεΐνες που εντοπίζονται στις αμυλοειδείς εναποθέσεις. Ακόμη, κάθε εγγραφή ασθένειας εμπλουτίστηκε με πληροφορίες από τις βάσεις MeSH (Rogers, 1963), ICD-10 (WHO, 1992), OMIM (Amberger et al., 2015), ενώ για τις σχετιζόμενες πρωτεΐνες αντλήθηκαν πληροφορίες από τις βάσεις UniProt (Pundir et al., 2017) και AmyPro (Varadi et al., 2018).

2.4 Κατασκευή της βάσης δεδομένων

Για την οργάνωση των δεδομένων και την κατασκευή της βάσης αξιοποιήθηκε το σύστημα διαχείρισης σχεσιακών βάσεων δεδομένων MySQL της Oracle (<https://www.mysql.com/>).



Εικόνα 13. Λογότυπος της MySQL της Oracle.

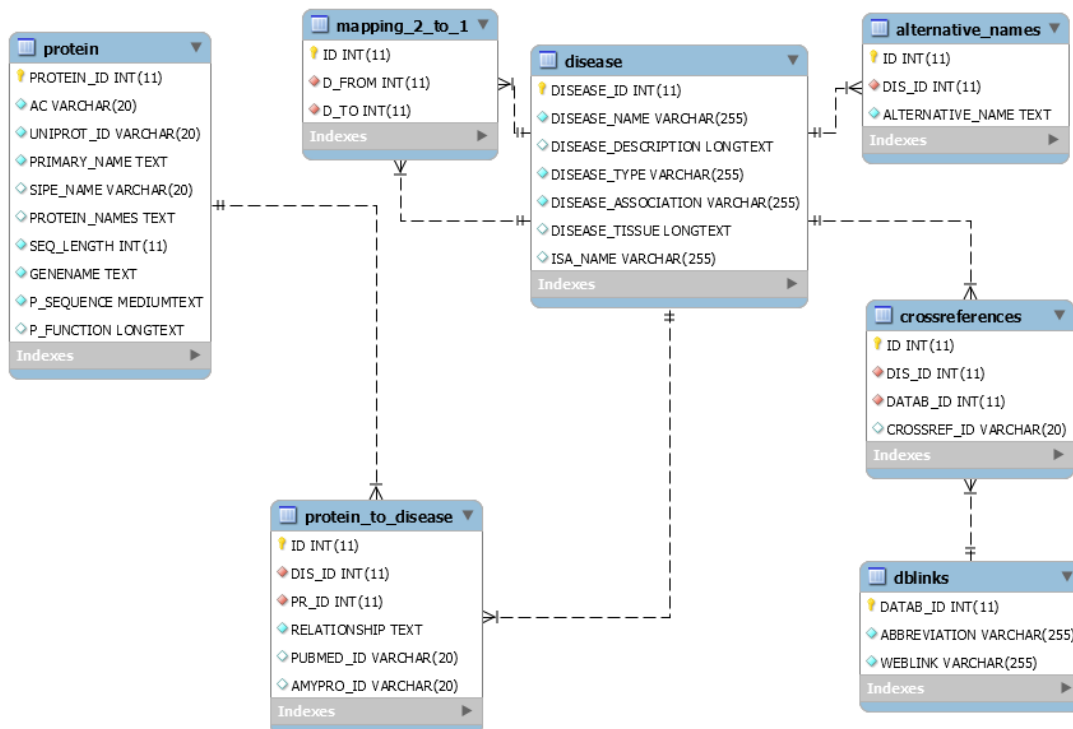
3 ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Η AmyCo αποτελεί μία συλλογή δεδομένων για τις αμυλοειδώσεις και τις κλινικές καταστάσεις που σχετίζονται με την εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Για την αποτελεσματική αποθήκευση των δεδομένων καθώς και την εύκολη και γρήγορη αναζήτησή τους, η AmyCo έχει την δομή μίας σχεσιακής βάσης δεδομένων.

3.1 Σχήμα της βάσης δεδομένων

Οι σχεσιακές βάσεις δεδομένων αποτελούν συλλογές δεδομένων οργανωμένες σε συσχετισμένους πίνακες (οντότητες), δηλαδή πίνακες που συνδέονται μεταξύ τους. Κάθε πίνακας αποτελείται από γραμμές (ή πλειάδες) που αποτελούν τις εγγραφές κάθε πίνακα, και στήλες που αποτελούν τα γνωρίσματα του κάθε πίνακα. Ακόμη, κάθε οντότητα διαθέτει ένα γνώρισμα που εμφανίζει διακριτές τιμές για κάθε εγγραφή, δεν είναι ποτέ μηδενικό, και ονομάζεται **πρωτεύον κλειδί** (primary key).

Στην περίπτωση της AmyCo, τα δεδομένα της είναι οργανωμένα σε 7 συσχετισμένους πίνακες.



Εικόνα 14. Το σχεσιακό μοντέλο (ER Diagram) της AmyCo.

3.1.1 Πίνακας των ασθενειών

Ο πίνακας των ασθενειών (*disease*) περιέχει πληροφορίες για τις ασθένειες. Πιο συγκεκριμένα, διαθέτει **6 ιδιότητες**.

- **DISEASE_ID:** ο μοναδικός κωδικός με τον οποίο είναι αποθηκευμένη η κάθε ασθένεια στη βάση και αποτελεί το πρωτεύον κλειδί (*primary key*).
- **DISEASE_DESCRIPTION:** η περιγραφή της MeSH (Rogers, 1963) για μία ασθένεια. Το συγκεκριμένο πεδίο είναι κενό όταν η νόσος δεν έχει περιγραφή στη MeSH.
- **DISEASE_TYPE:** ο τύπος κάθε ασθένειας βάσει του συστήματος κατηγοριοποίησης της **AmyCo**. Το συγκεκριμένο πεδίο είναι πάντα συμπληρωμένο.
- **DISEASE_ASSOCIATION:** ο τύπος κάθε ασθένειας βάσει του συστήματος κατηγοριοποίησης της **ICD-10** (WHO, 1992). Το συγκεκριμένο πεδίο είναι πάντα συμπληρωμένο.
- **DISEASE_TISSUE:** ο ιστός στον οποίο εντοπίζονται οι εναποθέσεις των αμυλοειδών ινιδίων.
- **ISA_NAME:** το όνομα κάθε ασθένειας που ανήκει στην κατηγορία «Amyloidosis», σύμφωνα με την προτεινόμενη ονοματολογία της ISA.
-

3.1.2 Πίνακας των πρωτεϊνών

Ο πίνακας των πρωτεϊνών (*protein*) περιέχει πληροφορίες για τις πρωτεΐνες. Πιο συγκεκριμένα, διαθέτει **10 ιδιότητες**.

- **PROTEIN_ID:** ο μοναδικός κωδικός με τον οποίο κάθε πρωτεΐνη είναι αποθηκευμένη στην AmyCo (*primary key*).
- **AC:** ο αριθμός πρόσβασης κάθε πρωτεΐνης στη βάση UniProt (Accession Number).
- **UNIPROT_ID:** ο κωδικός ταυτοποίησης κάθε πρωτεΐνης στη βάση UniProt (Identification).

- **PRIMARY_NAME:** το κύριο όνομα κάθε πρωτεΐνης όπως αυτό αναφέρεται στη UniProt.
- **SIPE_NAME:** το προτεινόμενο όνομα κάθε πρωτεΐνης σύμφωνα με την ονοματολογία της ISA (εφόσον διαθέτει).
- **PROTEIN_NAMES:** εναλλακτικά ονόματα κάθε πρωτεΐνης (από τη UniProt).
- **SEQ_LENGTH:** το μήκος της αμινοξικής ακολουθίας κάθε πρωτεΐνης (από τη UniProt).
- **GENENAME:** το γονίδιο που εκφράζει κάθε πρωτεΐνη (από τη UniProt).
- **P_SEQUENCE:** η αμινοξική ακολουθία της πρωτεΐνης, μαζί με το πεπτίδιο οδηγητή (από τη UniProt).
- **P_FUNCTION:** η λειτουργία κάθε πρωτεΐνης (από τη UniProt).

3.1.3 Πίνακας συσχέτισης των πρωτεϊνών με τις ασθένειες

Ο πίνακας συσχέτισης των πρωτεϊνών με τις ασθένειες (*protein_to_disease*) συνδέει τις πρωτεΐνες με τις ασθένειες στις οποίες εντοπίζονται σε αμυλοειδείς εναποθέσεις. Διαθέτει **6 γνωρίσματα**.

- **ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε σύνδεσης στη βάση (*primary key*).
- **DIS_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε ασθένειας στη βάση. Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **protein_to disease** με τον **disease** (ξένο κλειδί-foreign key).
- **PR_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε πρωτεΐνης στη βάση. Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **protein_to disease** με τον **protein** (ξένο foreign key).
- **RELATIONSHIP:** το είδος της πρωτεΐνης, δηλαδή αν είναι η αμυλοειδογόνος/κύρια πρωτεΐνη (*major component*) ή συν-εντοπίζεται στις εναποθέσεις (*other component*).
- **PUBMED_ID:** ο κωδικός PubMed (PubMed_Coordinators, 2017) της μελέτης που αναφέρει ότι η συγκεκριμένη πρωτεΐνη συν-εναποτίθεται στις πλάκες.
- **AMYPRO_ID:** ο κωδικός της πρωτεΐνης στη βάση αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών AmyPro (για όσες αντιστοιχούν στην κατηγορία major component).

3.1.4 Πίνακας σύνδεσης των ασθενειών των δύο κατηγοριών

Ο πίνακας σύνδεσης των ασθενειών των δύο κατηγοριών (*mapping_2_to_1*) συσχετίζει μία ασθένεια της κατηγορίας «Clinical conditions associated with amyloidosis» με την αμυλοείδωση με την οποία σχετίζεται από την κατηγορία «Amyloidosis». Η συγκεκριμένη οντότητα διαθέτει **3 γνωρίσματα**.

- **ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε σύνδεσης στη βάση (*primary key*).
- **D_FROM:** ο μοναδικός κωδικός κάθε ασθένειας που ανήκει στην κατηγορία «Clinical conditions associated with amyloidosis». Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **mapping_2_to_1** με τον **disease** (*foreign key*).
- **D_TO:** ο μοναδικός κωδικός κάθε ασθένειας που ανήκει στην κατηγορία «Amyloidosis». Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **mapping_2_to_1** με τον **disease** (*foreign key*).

3.1.5 Πίνακας των εναλλακτικών ονομάτων

Ο πίνακας των εναλλακτικών ονομάτων (*alternative_names*) περιέχει όλα τα εναλλακτικά ονόματα κάθε ασθένειας. Η οντότητα αυτή διαθέτει 3 γνωρίσματα.

- **ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε εναλλακτικού ονόματος στη βάση (*primary key*).
- **DIS_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε ασθένειας στη βάση. Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **alternative_names** με τον **disease** (*foreign key*).
- **ALTERNATIVE_NAME:** το εναλλακτικό όνομα κάθε ασθένειας.

3.1.6 Πίνακας βάσεων δεδομένων

Ο πίνακας των βάσεων δεδομένων (*dblinks*) διαθέτει πληροφορίες για τις ελεύθερα διαθέσιμες βάσεις δεδομένων τις οποίες αξιοποιεί η AmyCo. Περιλαμβάνει **3 ιδιότητες**.

- **DATAB_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε βάσης στην AmyCo (*primary key*).
- **ABBREVIATION:** η συντομογραφία της βάσης.

- **WEBLINK:** η ιστοσελίδα κάθε βάσης.

3.1.7 Πίνακας των αναφορών

Στον πίνακα των αναφορών (*crossreferences*) περιλαμβάνονται αναφορές για κάθε ασθένεια σε άλλες βάσεις δεδομένων. Ο συγκεκριμένος πίνακας διαθέτει **4 χαρακτηριστικά**.

- **ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε αναφοράς στην AmyCo (*primary key*).
- **DIS_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε ασθένειας στη βάση. Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **crossreferences** με τον **disease** (*foreign key*).
- **DATAB_ID:** ο μοναδικός κωδικός κάθε βάσης στην AmyCo. Αυτό το χαρακτηριστικό συνδέει τον πίνακα **crossreferences** με τον **dblinks** (*foreign key*).
- **CROSSREF_ID:** ο κωδικός της αναφοράς.

3.2 Απλές αναζητήσεις στη βάση δεδομένων

Η AmyCo περιέχει **75 ασθένειες του ανθρώπου**, εκ των οποίων οι **48** ανήκουν στην κατηγορία «**Amyloidosis**» και οι **27** στην κατηγορία «**Clinical conditions associated with amyloidosis**», και περιλαμβάνει **83 πρωτεϊνικές αλληλουχίες** που εντοπίζονται στις εναποθέσεις των αμυλοειδών ινιδίων των συγκεκριμένων ασθενειών.

Μία πληθώρα απλών αναζητήσεων μπορούν να πραγματοποιηθούν βάσει της οργάνωσής και σύνδεσης των δεδομένων της. Πιο συγκεκριμένα, αναζητήσεις μπορούν να γίνουν:

- Με το **όνομα της ασθένειας**.

Μπορεί να χρησιμοποιηθεί είτε το όνομα της ασθένειας (*όνομα εγγραφής*), είτε **εναλλακτικοί όροι**, ή το όνομα σύμφωνα με την **ISA** (όπως Huntington Disease ή Huntington Chorea ή Huntingtin Amyloidosis). Παρακάτω ακολουθούν ορισμένα παραδείγματα ερωτήσεων:

```
SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE DISEASE.DISEASE_NAME LIKE 'Huntington Disease'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;
```

```
SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
LEFT JOIN ALTERNATIVE_NAMES ON
       DISEASE.DISEASE_ID=ALTERNATIVE_NAMES.DIS_ID
WHERE DISEASE.DISEASE_NAME LIKE 'Huntington Chorea'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;
```



```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE DISEASE.ISA_NAME LIKE 'Huntingtin Amyloidosis'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification	Tissue	Associated Proteins
3	Huntington Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System	Central Nervous System (CNS)	Huntingtin

Εικόνα 15. Τα αποτελέσματα που επιστρέφονται εκτελώντας τα τρία προηγούμενα ερωτήματα.

- Με το όνομα της πρωτεΐνης.

Η πρωτεΐνη μπορεί να ανήκει είτε στην κατηγορία των αμυλοειδογόνων πρωτεϊνών είτε στις συν-εναποθεθειμένες πρωτεΐνες.

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE PROTEIN.PRIMARY_NAME LIKE 'Clusterin'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification	Tissue	Associated Proteins
1	Alzheimer Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System	Central Nervous System (CNS)	Clusterin
10	Dementia, familial British	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Central Nervous System (CNS), Pancreas, Heart	Clusterin
11	Dementia, familial Danish	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Central Nervous System (CNS)	Clusterin
38	Lattice corneal dystrophy type 1	Amyloidosis	Diseases of the Eye and Adnexa	Eye	Clusterin
43	Corneal dystrophy, gelatinous drop-like	Amyloidosis	Diseases of the Eye and Adnexa	Eye	Clusterin

Εικόνα 16. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης με την πρωτεΐνη «Clusterin». Επιστρέφονται όλες οι ασθένειες στις οποίες η συγκεκριμένη πρωτεΐνη εντοπίζεται στις αμυλοειδείς εναποθέσεις.

Με τον **τύπο** της ασθένειας σύμφωνα με το σύστημα κατηγοριοποίησης της AmyCo. Με την αναζήτηση που ακολουθεί, επιστρέφονται όλες οι ασθένειες που ανήκουν στην κατηγορία «Amyloidosis».

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
       GROUP_CONCAT (DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE DISEASE.DISEASE_TYPE LIKE 'Amyloidosis'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification
1	Alzheimer Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System
2	Diabetes Mellitus, Type 2	Amyloidosis	Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases
3	Huntington Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System
4	Parkinson Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System
5	Creutzfeldt-Jakob Syndrome	Amyloidosis	Certain Infectious and Parasitic Diseases
6	Kuru	Amyloidosis	Certain Infectious and Parasitic Diseases
7	Gerstmann-Straussler-Sche Disease	Amyloidosis	Certain Infectious and Parasitic Diseases
8	Immunoglobulin Light-chain Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis

Εικόνα 17. Μερικές από τις ασθένειες που ανήκουν στην κατηγορία «Amyloidosis».

- Με το **όνομα του γονιδίου** που εκφράζει μία πρωτεΐνη που εντοπίζεται στις εναποθέσεις των αμυλοειδών ινιδίων (π.χ. APP).

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
       GROUP_CONCAT (DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE PROTEIN.GENENAME LIKE 'APP'
GROUP BY DISEASE.DISEASE NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification	Associated Proteins	Gene
1	Alzheimer Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System	Amyloid-beta A4 protein	APP
12	Cerebral Amyloid Angiopathy, APP-related	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Amyloid-beta A4 protein	APP
11	Dementia, familial Danish	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Amyloid-beta A4 protein	APP
13	Down Syndrome	Clinical conditions associated with amyloidosis	Chromosomal Abnormalities	Amyloid-beta A4 protein	APP
7	Gerstmann-Straussler-Schei Disease	Amyloidosis	Certain Infectious and Parasitic Diseases	Amyloid-beta A4 protein	APP
34	Lewy Body Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System	Amyloid-beta A4 protein	APP

Εικόνα 18. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης που χρησιμοποιεί το «APP» ως όνομα γονιδίου.

- Με τον κωδικό πρόσβασης (*Accession number (AC)*) ή ταυτοποίησης (*Identification (ID)*) μίας πρωτεΐνης στη UniProtKB.

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
       GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
WHERE PROTEIN.AC LIKE 'P01034'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification	Associated Proteins	Accession Number
1	Alzheimer Disease	Amyloidosis	Diseases of the Nervous System	Cystatin-C	P01034
9	Hereditary Cerebral Amyloid Angiopathy, Icelandic Type	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Cystatin-C	P01034
10	Dementia, familial British	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Cystatin-C	P01034
11	Dementia, familial Danish	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Cystatin-C	P01034
12	Cerebral Amyloid Angiopathy, APP-related	Amyloidosis	Diseases of the Circulatory System	Cystatin-C	P01034
13	Down Syndrome	Clinical conditions associated with amyloidosis	Chromosomal Abnormalities	Cystatin-C	P01034
18	Meretoja Syndrome	Amyloidosis	Amyloidosis	Cystatin-C	P01034

Εικόνα 19. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης με συγκεκριμένο AC αριθμό.

Επίσης, δεν είναι απαραίτητο να γίνουν αναζητήσεις με ολόκληρα ονόματα ασθενειών ή πρωτεϊνών. Για παράδειγμα, μπορεί να επιλεγθεί να γίνει αναζήτηση με βάση το όνομα της ασθένειας και να πληκτρολογηθεί ο όρος «αρο», οπότε και επιστρέφονται όλες οι ασθένειες που, είτε το κεντρικό όνομα της εγγραφής, είτε τα εναλλακτικά ονόματα, ξεκινούν από «αρο».

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
LEFT JOIN ALTERNATIVE_NAMES ON
       DISEASE.DISEASE_ID=ALTERNATIVE_NAMES.DIS_ID
WHERE ALTERNATIVE_NAMES.ALTERNATIVE_NAME LIKE 'Apo%'
      OR DISEASE.DISEASE_NAME LIKE 'Apo%'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification	Tissue
17	Apolipoprotein A-I associated Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis	Heart, Liver, Skin, Kidney, Intestine, Larynx, Uterus, Ovary Lymph Node, Pelvic Lymph Node
22	Apolipoprotein A-II associated Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis	Kidney
25	Apolipoprotein C-II associated Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis	Kidney
26	Apolipoprotein C-III associated Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis	Kidney, Spleen, Salivary Gland, Intestine, Heart
28	Apolipoprotein A-IV associated Amyloidosis	Amyloidosis	Amyloidosis	Kidney, Heart, Intestine, Lung, Skin

Εικόνα 20. Τα αποτελέσματα της αναζήτησης με τον όρο «αρο» ως όνομα ασθένειας. Επιστρέφονται οι ασθένειες που, είτε το κύριο, είτε κάποιο εναλλακτικό όνομά τους, ξεκινάει με τον όρο «αρο».

Επιπρόσθετα, μπορούν να γίνουν αναζητήσεις συνδυάζοντας τις ασθένειες και τις πρωτεΐνες. Για παράδειγμα, αν κάποιος χρησιμοποιήσει τον όρο «dementia» στην αναζήτηση με βάση το όνομα της ασθένειας, σε συνδυασμό με τον όρο «synuclein» για την αναζήτηση με το όνομα της πρωτεΐνης, τότε επιστρέφονται εκείνες οι ασθένειες που στο όνομά τους περιέχεται ο όρος dementia και στις εναποθέσεις τους εντοπίζεται η πρωτεΐνη «synuclein».

```

SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
       DISEASE.DISEASE_TYPE,
       DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE,
GROUP_CONCAT(DISTINCT PROTEIN.PRIMARY_NAME SEPARATOR ';')
FROM DISEASE
LEFT JOIN PROTEIN_TO_DISEASE ON
       DISEASE.DISEASE_ID=PROTEIN_TO_DISEASE.DIS_ID
LEFT JOIN PROTEIN ON PROTEIN_TO_DISEASE.PR_ID=PROTEIN.PROTEIN_ID
LEFT JOIN ALTERNATIVE_NAMES ON
       DISEASE.DISEASE_ID=ALTERNATIVE_NAMES.DIS_ID
WHERE (ALTERNATIVE_NAMES.ALTERNATIVE_NAME LIKE '%dementia%' OR
       DISEASE.DISEASE_NAME LIKE '%dementia%')
       AND PROTEIN.PRIMARY_NAME LIKE '%synuclein'
GROUP BY DISEASE.DISEASE_NAME;

```

ID	Disease Name	Alternative Names	Associated Proteins
34	Lewy Body Disease	Dementia, Lewy Body;Lewy Body Dementia;Lewy Body Type Senile Dementia	Alpha-synuclein

Εικόνα 21. Ο πίνακας των αποτελεσμάτων ύστερα από την αναζήτηση με τους όρους «dementia» (όνομα ασθένειας) και «synuclein» (όνομα πρωτεΐνης).

Το σύστημα κατηγοριοποίησης της AmyCo μπορεί να συνδυαστεί με αυτό της ICD-10 (WHO, 1992) για πιο εξειδικευμένα αποτελέσματα. Οι συνδυασμοί που μπορούν να γίνουν φαίνονται στον πίνακα 10.

Πίνακας 10 Οι κατηγορίες της ICD-10 σε κάθε τύπο ασθενειών της AmyCo.

Τύπος ασθένειας	Κατηγοριοποίηση ICD-10
1 Amyloidosis	Amyloidosis Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases Diseases of the Circulatory System Diseases of the Nervous System Neoplasms Certain Infectious and Parasitic Diseases Diseases of the Eye and Adnexa
2 Clinical conditions associated with amyloidosis	Endocrine, Nutritional and Metabolic Diseases Diseases of the Respiratory System Diseases of the Musculoskeletal System and Connective Tissue Neoplasms Chromosomal Abnormalities Diseases of the Skin and Subcutaneous Tissue Diseases of the Digestive System Diseases of the blood and blood-forming organs and certain disorders involving the immune mechanism Other

Για παράδειγμα αν επιλεγεί ο τύπος «Amyloidosis» ως τύπος ασθένειας με βάση το σύστημα κατηγοριοποίησης της AmyCo και η κατηγορία «Neoplasms» από την ICD-10 (WHO, 1992), τότε επιστρέφονται τα αντίστοιχα αποτελέσματα.

```

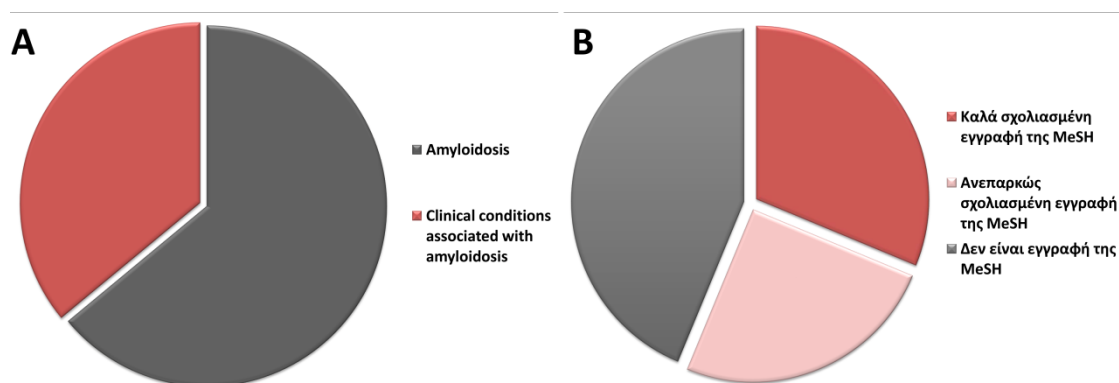
SELECT DISEASE.DISEASE_ID, DISEASE.DISEASE_NAME,
         DISEASE.DISEASE_TYPE,
         DISEASE.DISEASE_ASSOCIATION, DISEASE.DISEASE_TISSUE
WHERE DISEASE_TYPE LIKE 'Amyloidosis'
         AND DISEASE_ASSOCIATION LIKE 'Neoplasms';
    
```

ID	Disease Name	Disease Type	ICD-10 Classification
15	Prolactinoma	Amyloidosis	Neoplasms
21	Thyroid Cancer, Medullary	Amyloidosis	Neoplasms
35	Calcifying Epithelial Odontogenic Tumor	Amyloidosis	Neoplasms

Εικόνα 22. Ο πίνακας των αποτελεσμάτων από την αναζήτηση με τύπο ασθένειας «Amyloidosis» και κατηγορία της ICD-10 «Neoplasms».

4 ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων έχει συνδεθεί με την ανάπτυξη ενός πλήθους απειλητικών για τη ζωή ασθενειών, που ονομάζονται **αμυλοειδώσεις** (Hazenber, 2013). Ενώ η εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων έχει καταγραφεί ως κύρια ή μικρότερη επιπλοκή σε έναν αριθμό παθολογικών καταστάσεων, ακόμη παραμένει ασαφές αν αποτελεί την αιτία ή επακόλουθο αυτών των ασθενειών (Pepys, 2006). Παρά τις εκτεταμένες μελέτες που διεξήχθησαν κατά τις τελευταίες δεκαετίες στον τομέα της έρευνας των αμυλοειδών, μέχρι σήμερα δεν υπάρχει μία εγκαθιδρυμένη κατηγοριοποίηση των αμυλοειδώσεων. Σ' αυτή την ερευνητική εργασία, κατασκευάστηκε η **AmyCo**, μία καινούργια, καλά σχολιασμένη συλλογή των αμυλοειδώσεων και των κλινικών καταστάσεων που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων. Η AmyCo διαθέτει ένα **καινοτόμο** σύστημα κατηγοριοποίησης γι' αυτές τις σπάνιες ασθένειες και παρέχει διασυνδέσεις σε σημαντικές **βιβλιογραφικές** και άλλες **βάσεις δεδομένων για ασθένειες**. Σύμφωνα με τα έως τώρα δεδομένα, η AmyCo διαθέτει τον **μεγαλύτερο αριθμό ασθενειών** (75) σχετικών με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων και τις αντίστοιχες πρωτεΐνες (83).



Εικόνα 23. A) Μία συνολική εικόνα των εγγραφών της AmyCo. B) Μία συνολική εικόνα του σχολιασμού των εγγραφών της κατηγορίας «Amyloidosis» στην MeSH (Rogers, 1963).

Μία από τις κύριες προκλήσεις, κατά την διάρκεια κατασκευής της AmyCo, ήταν ο **έλεγχος** της πληθώρας της διαθέσιμης πληροφορίας για την δημιουργία ενός

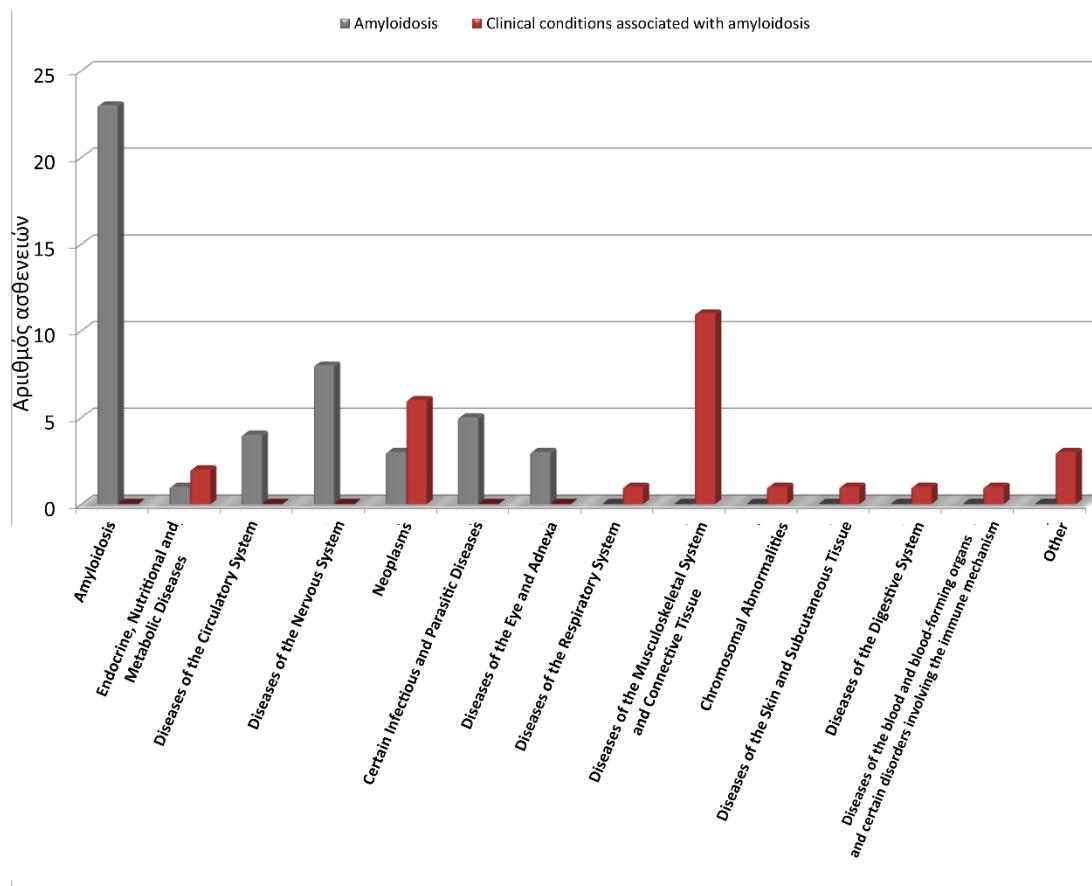
τελικού μη επαναλαμβανόμενου συνόλου ασθενειών, και η διευκρίνιση της **ονοματολογίας** τόσο των ασθενειών όσο και των σχετιζόμενων πρωτεϊνών. Με την πάροδο των χρόνων διάφορα συστήματα έχουν προταθεί, χωρίς κανένα από αυτά ωστόσο να είναι αποτελεσματικό. Μία προσέγγιση θα ήταν η κατηγοριοποίηση των ασθενειών **βάσει της προδόμου πρωτεΐνης** που σχηματίζει τα αδιάλυτα αμυλοειδή ινίδια. Μία τέτοια προσπάθεια πραγματοποιήθηκε το 2014 από τους Misumi και Ando (Misumi and Ando, 2014). Ωστόσο, στη περίπτωση της AmyCo ένα τέτοιο σύστημα δεν θα ήταν αποδοτικό καθώς δε θα μπορούσε να γίνει διάκριση μεταξύ των διαφορετικών κλινικών φαινομένων. Δεδομένου ότι η AmyCo είναι μία ασθενειοκεντρική βάση δεδομένων, ένα σύστημα κατηγοριοποίησης με επίκεντρο τις ασθένειες είναι απαραίτητο. Έτσι, το σχήμα ταξινόμησης της AmyCo διαχωρίζει τις 75 ασθένειες σε **δύο κατηγορίες**: την «Amyloidosis» (*Αμυλοείδωση*) και την «Clinical condition associated with amyloidosis» (*Κλινική κατάσταση σχετιζόμενη με αμυλοείδωση*).

Πίνακας 11. Σύγκριση της AmyCo με άλλες βάσεις δεδομένων που περιλαμβάνουν πληροφορίες για ασθένειες με εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων.

Χαρακτηριστικά βάσης	Μέθοδος ανάκτησης των δεδομένων	Αναφορές στη βιβλιογραφία	Αναφορές σε άλλες βάσεις δεδομένων
AmyCo (παρούσα εργασία)	Μη αυτόματα	Ναι	6
Mutations in Hereditary Amyloidosis	Μη αυτόματα	Ναι	3
ALBase	Μη αυτόματα	Ναι	0
AlzGene	Ημιαυτόματα	Ναι	3
PDGene	Ημιαυτόματα	Ναι	3
AD&FTDMD	Μη αυτόματα	Ναι	0
PDMutDB	Μη αυτόματα	Ναι	0

Σύμφωνα με τον ορισμό της Διεθνούς Ένωσης των Αμυλοειδώσεων (ISA), οι ασθένειες που ονομάζονται αμυλοειδώσεις είναι το αποτέλεσμα της συστημικής ή τοπικής εναπόθεσης των αμυλοειδών ινιδίων στον εξωκυτταρικό χώρο των οργάνων και ιστών (Sipe et al., 2016). Ωστόσο, υπάρχουν περιπτώσεις στις οποίες ενώ μία αμυλοειδογόνος πρωτεΐνη όπως η Αβ, ΑΤαυ, Αα-Syn και το ΑΙAPP παίζουν παθολογικό ρόλο σε νευροεκφυλιστικές και μεταβολικές ασθένειες, δεν χαρακτηρίζονται κλινικά ως αμυλοειδώσεις. Δεδομένης αυτής της σύγχυσης που υπάρχει με το χαρακτηρισμό των ασθενειών που εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδών ως αμυλοειδώσεις ή όχι, επιλέχθηκε η εισαγωγή στη βάση και της **κατηγοριοποίησης της ICD-10** (WHO, 1992). Με την παράλληλη χρήση τόσο του συστήματος κατηγοριοποίησης της AmyCo, όσο και αυτού της ICD-10 δίνεται η δυνατότητα τόσο καλύτερης αναζήτησης στη βάση όσο και πιο ολοκληρωμένης εικόνας της φύσης των ασθενειών που εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων.

Ακόμη, με την αξιοποίηση του συστήματος κατηγοριοποίησης της ICD-10 μπορούν να προκύψουν νέες ιδέες και προτάσεις όσον αφορά της αμυλοειδώσεις. Για παράδειγμα, παρατηρούμε ότι όλες οι ασθένειες που αντιστοιχούν στην κατηγορία «Diseases of the Nervous System» (*Ασθένειες του Νευρικού Συστήματος*) της ICD-10 ανήκουν στην κατηγορία «Amyloidosis» της AmyCo. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει ότι πιθανά κι άλλες νευροεκφυλιστικές διαταραχές που εμφανίζουν συσσωματώματα θα έπρεπε να επανεξεταστούν, και να ελεγχθεί αν τα συσσωματώματα αυτά είναι όντως άμορφα ή έχει γίνει λανθασμένη παρατήρηση. Ακόμη, παρατηρούμε μία συσχέτιση των αμυλοειδώσεων με τους καρκίνους, καθώς ασθένειες και των δύο κατηγοριών της AmyCo αντιστοιχούν σε αυτή την ομάδα της ICD-10. Το γεγονός αυτό υποδεικνύει μία πιθανή συσχέτιση των δύο τύπων των ασθενειών και θα ήταν ενδιαφέρουσα η περαιτέρω μελέτη του συνδυασμού τους, η οποία θα μπορούσε να οδηγήσει και στην εύρεση νέων πρωτεϊνών που σχετίζονται με τις αμυλοειδώσεις.



Εικόνα 24. Μία συνολική εικόνα του αριθμού των ασθενειών που ανήκουν στις κατηγορίες «Amyloidosis» και «Clinical conditions associated with amyloidosis» και η κατανομή τους στις ομάδες της ICD-10.

Το σύστημα κατηγοριοποίησης που επιλέχθηκε για την AmyCo επέτρεψε την **ενοποίηση** σύγχρονων και παλαιότερων ονοματολογιών, την κατανομή με ακρίβεια εναλλακτικών ονομάτων των ασθενειών, και την συγκέντρωση σχετικών πληροφοριών τόσο από την επιστημονική βιβλιογραφία (PubMed_Coordinators, 2017) όσο και από άλλες πιο γενικές βάσεις δεδομένων (Amberger et al., 2015; Rogers, 1963; WHO, 1992). Τα δεδομένα από τη βιβλιογραφία αποκαλύπτουν ότι στη περίπτωση των αμυλοειδώσεων υπάρχει μία ποικιλία στους όρους που χρησιμοποιούνται (Westermarck et al., 2007; Westermarck et al., 2005). Παρά τις προσπάθειες της ISA να εγκαθιδρύσει μία σταθερή αλλά όχι στάσιμη ονοματολογία (Benson et al., 2019; Sipe et al., 2014; Sipe et al., 2012; Sipe et al., 2016), αρκετοί απαρχαιωμένοι και αμφιλεγόμενοι όροι χρησιμοποιούνται ακόμα, συχνά, στη βιβλιογραφία. Το γεγονός αυτό οδήγησε στην λήψη ορισμένων παραδοχών κατά τη

δημιουργία της AmyCo σχετικά με το κεντρικό όνομα της κάθε ασθένειας. **Ευρέως χρησιμοποιούμενοι όροι** της MeSH (Rogers, 1963) ή της ICD-10 (WHO, 1992) ανατέθηκαν ως τα κύρια ονόματα των παθολογικών καταστάσεων, ακολουθώντας το σχήμα που περιγράφεται στην Ενότητα «Υλικά και Μέθοδοι». Ωστόσο, **εναλλακτικά ονόματα** των ασθενειών συμπεριλήφθησαν σε κάθε εγγραφή σε μια προσπάθεια να εξασφαλιστεί η συνοχή της βάσης και να βελτιωθεί η ροή της πληροφορίας. Επιπρόσθετα, συμπεριλήφθηκε σε κάθε εγγραφή της κατηγορίας «Amyloidosis», το όνομα της ασθένειας ακολουθώντας την προτεινόμενη ονοματολογία της ISA. Έτσι, η AmyCo, αποτελεί μία **πολύτιμη αναφορά** για όσους χρησιμοποιούν τόσο τη σύγχρονη ονοματολογία όσο και παλαιότερους όρους για τις ασθένειες.

Μία ακόμη **πρόκληση** ήταν η συλλογή εκείνων των ασθενειών που εμφανίζουν **ως σύμπτωμα κάποια αμυλοείδωση**. Πολλές από αυτές τις παθολογικές καταστάσεις για αρκετά χρόνια θεωρούνταν αμυλοειδώσεις. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί ο οικογενής μεσογειακός πυρετός (*Familial Mediterranean Fever –FMF*), μία κληρονομούμενη φλεγμονώδης νόσος (Onen, 2006). Η πιο καταστροφική επιπλοκή του FMF είναι η αμυλοείδωση, η οποία οδηγεί σε χρόνια νεφρική ανεπάρκεια. Η συγκεκριμένη ασθένεια για αρκετά χρόνια κατατασσόταν ως αμυλοείδωση σε διάφορες μελέτες που προσπαθούσαν να συλλέξουν όλες τις γνωστές αμυλοειδώσεις (Glennier, 1980b). Ωστόσο, η συγκεκριμένη νόσος εμφανίζει αμυλοειδείς εναποθέσεις που οφείλονται στην εναπόθεση της SAA πρωτεΐνης κι επομένως οι ασθενείς εμφανίζουν AA αμυλοείδωση (Cohen et al., 1962; Onen, 2006).

Άλλο ένα **πρόβλημα** με το συγκεκριμένο σύνολο ασθενειών είναι ότι οι ίδιες είναι αρκετά σπάνιες κι ακόμα πιο σπάνια η εμφάνιση ως επιπλοκή κάποιας αμυλοείδωσης. Το γεγονός αυτό καθιστά σε αρκετές περιπτώσεις **δύσκολη** τόσο την καταγραφή του συγκεκριμένου φαινομένου, όσο και την εύρεσή του κατά την αναζήτησή του στην επιστημονική βιβλιογραφία, καθώς δεν υπάρχει εκτεταμένη εκπροσώπηση. Έτσι, στη περίπτωση των ασθενειών που σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιας αμυλοείδωσης θεωρήθηκε **σημαντικό** πέρα από την καταγραφή της πρωτεΐνης που εμφανίζεται στις πλάκες, η σύνδεσή της με την αντίστοιχη

αμυλοείδωση. Επομένως, η AmyCo αποτελεί μια σημαντική **αναφορά** για την σύνδεση των ασθενειών που εμφανίζουν αμυλοείδωση και της υπεύθυνης αμυλοείδωσης.

Παράλληλα, 83 πειραματικά επιβεβαιωμένα πρωτεϊνικά συστατικά των αμυλοειδών εναποθέσεων συλλέχθηκαν και αντιστοιχήθηκαν στις ασθένειες. Το σύστημα κατηγοριοποίησης των πρωτεϊνών της ISA χρησιμοποιήθηκε ως αναφορά για την ονοματολογία αυτών των πρωτεϊνικών συστατικών. Η συνύπαρξη των πρωτεϊνών σε αμυλοειδείς εναποθέσεις έχει κερδίσει την προσοχή της επιστημονικής κοινότητας εξαιτίας της εδραιωμένης σύνδεσής της με την πρωτεϊνική συσσωμάτωση (Eisenberg and Jucker, 2012; Kaeser et al., 2007). Μία ποικιλία πειραματικών τεχνικών, άμεσων ή έμμεσων, χρησιμοποιούνται για την καταγραφή του συγκεκριμένου φαινομένου (Lavatelli et al., 2016; Miyazono et al., 1992; Nasr et al., 2017; Shoji et al., 1991; Valleix et al., 2016). Οι συν-εναποτιθέμενες πρωτεΐνες φαίνεται ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των αμυλοειδών εναποθέσεων είτε μέσω της επαγωγής τους (Eisenberg and Jucker, 2012), είτε μέσω της αναστολής τους (Kaeser et al., 2007). Επομένως, αποτελούν υποψήφιους στόχους για την ανάπτυξη φαρμάκων έναντι των αμυλοειδώσεων.



Εικόνα 25. Διάγραμμα Venn του αριθμού των αμυλοειδογόνων και συν-εναποτεθειμένων πρωτεϊνών για όλες τις ασθένειες που υπάρχουν στην πρώτη έκδοση της AmyCo.

Σημαντικό χαρακτηριστικό της AmyCo, είναι ότι δεν έχει απλά συλλέξει τις πρωτεΐνες που αντιστοιχούν σε κάθε ασθένεια, αλλά παρέχει πληροφορίες για κάθε μία από αυτές. Ειδικότερα, για την αμυλοειδογόνο πρωτεΐνη παρέχει την πρώτη μελέτη στην οποία βρέθηκε ότι η συγκεκριμένη πρωτεΐνη σχηματίζει τα αμυλοειδή ινίδια μίας ασθένειας. Ακόμη, γι' αυτόν τον τύπο πρωτεϊνών δίνει τον κωδικό της AmyPro (Varadi et al., 2018). Η AmyPro είναι μία ελεύθερα διαθέσιμη βάση δεδομένων, που περιέχει πληροφορίες για τις γνωστές αμυλοειδογόνες πρωτεΐνες, όπως τα τμήματα της ακολουθίας που σχηματίζουν τα αμυλοειδή ινίδια, την κατηγορία στην οποία ανήκουν και άλλα. Επομένως, μέσω αυτής της σύνδεσης κάποιος μπορεί να βρει περισσότερες πληροφορίες για την πρωτεΐνη που τον ενδιαφέρει. Όσον αφορά τα συν-εναποθετιμένα συστατικά των αμυλοειδών εναποθέσεων, η AmyCo αποτελεί μία σημαντική αναφορά, καθώς παρέχει βιβλιογραφικές αναφορές όπου πειραματικά επιβεβαιώνεται η παρουσία των συγκριμένων μορίων στις αμυλοειδείς πλάκες.

Πίνακας 12. Πίνακας των ασθενειών που ανήκουν στην κατηγορία «Amyloidosis» με τις πρωτεΐνες που εντοπίζονται στις εναποθέσεις τους.

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
Νόσος του Alzheimer	Aβ protein precursor	Alpha-1-antichymotrypsin
		Cystatin-C
		Apolipoprotein E
		Serum amyloid P-component
		Cathepsin D
		Cathepsin B
		Clusterin
		Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein
		Tau
		Alpha-2-macroglobulin
		Interleukin-6

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
Σακχαρώδης Διαβήτης, Τύπου 2	Amylin/Islet Amyloid Polypeptide	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein
Νόσος του Parkinson	α -Synuclein	Agrin 14-3-3 protein theta Microtubule-associated protein 1B 14-3-3 protein gamma 14-3-3 protein epsilon 14-3-3 protein zeta/delta Synphilin-1
Σύνδρομο Creutzfeldt-Jakob	Major prion protein	Complement C3 Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Complement C1q subcomponent subunit A Complement C1q subcomponent subunit B Complement C1q subcomponent subunit C 14-3-3 protein zeta/delta
Νόσος του Gerstmann- Straussler-Scheinker	Major prion protein	Amyloid-beta A4 protein 14-3-3 protein epsilon
Αμυλοείδωσης της ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Immunoglobulin light chain	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Fibronectin Laminin subunit alpha-1 Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
Κληρονομούμενη εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, Ισλανδικού τύπου	Cystatin-C	Serum amyloid P-component
		Agrin Syndecan-3 Alpha-1-antichymotrypsin Cystatin-C Apolipoprotein E
Οικογενής άνοια, Βρετανικού τύπου	Integral membrane protein 2B	Serum amyloid P-component Clusterin Syndecan-1 Syndecan-2 Glypican-1 Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein
		Agrin Syndecan-3 Alpha-1-antichymotrypsin Cystatin-C Apolipoprotein E
Οικογενής άνοια, Δανέζικου τύπου	Integral membrane protein 2B	Serum amyloid P-component Amyloid-beta A4 protein Clusterin Syndecan-1 Syndecan-2 Glypican-1 Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
Εγκεφαλική αμυλοειδής αγγειοπάθεια, σχετιζόμενη με το APP	Aβ protein precursor	Alpha-1-antichymotrypsin Cystatin-C Apolipoprotein E Serum amyloid P-component
Οργανοεξαρτώμενη αμυλοείδωση της ινσουλίνης	Insulin	Apolipoprotein A-I Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Apolipoprotein A-IV
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-I	Apolipoprotein A-I	Alpha-1-antitrypsin Serum amyloid P-component Transthyretin Serum albumin Zinc-alpha-2-glycoprotein Actin, cytoplasmic 1 Elongation factor 1-alpha 1 Hemoglobin subunit beta Hemoglobin subunit alpha Dermcidin Extracellular glycoprotein lacritin
Σύνδρομο Meretoja	Gelsolin	Alpha-1-antitrypsin Complement C3 Cystatin-C Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Complement component C9 Actin, aortic smooth muscle

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
Μυελοειδές καρκίνωμα του θυρεοειδούς	(Pro)calcitonin	Apolipoprotein E
		Serum amyloid P-component
		Secretogranin-1
		Apolipoprotein A-IV Calcitonin gene-related peptide 2
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-II	Apolipoprotein A-II	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Apolipoprotein A-IV Actin, cytoplasmic 1
Αμυλοείδωση της βαριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Immunoglobulin heavy chain	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component
Αμυλοείδωση της βαριάς και ελαφριάς αλυσίδας των ανοσοσφαιρινών	Immunoglobulin light chain	Apolipoprotein E
	Immunoglobulin heavy chain	Serum amyloid P-component
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-II	Apolipoprotein C-II	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Apolipoprotein A-IV
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης C-III	Apolipoprotein C-III	Apolipoprotein A-I
		Apolipoprotein E Serum amyloid P-component Apolipoprotein A-IV
Αμυλοείδωση του λευκοκυτταρικού χημειοτακτικού παράγοντα 2	Leukocyte chemotactic factor 2	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component
Αμυλοείδωση της απολιποπρωτεΐνης A-IV	Apolipoprotein A-IV	Apolipoprotein E Serum amyloid P-component

Ασθένεια	Πρόδρομη πρωτεΐνη (αμυλοειδογόνος)	Συν-εναποτιθέμενη πρωτεΐνη
AA Αμυλοείδωση	(Apo)serum AA	Apolipoprotein E
		Serum amyloid P-component
		Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein
Αμυλοείδωση της τρανσθυρετίνης φυσικού τύπου	Transthyretin	Lactadherin
		Alpha-2-macroglobulin
		Serum amyloid P-component
Δικτυωτή δυστροφία κερατοειδούς τύπου 1	Transforming growth factor-beta-induced protein ig-h3 (Kerato-epithelin)	Apolipoprotein E
		Clusterin
Πρωτογενής αμυλοείδωση του δέρματος	Keratin Laminin Galectin-7 Actin Immunoglobulin light chain	Apolipoprotein E
		Serum amyloid P-component
Δυστροφία κερατοειδούς, τύπου δίκην σταγόνων ζελατίνης	Lactotransferrin	Apolipoprotein E
		Clusterin
Αμυλοείδωση του αντιρετροϊκού φαρμάκου Enfuvirtide	Αντιρετροϊκό φάρμακο Enfuvirtide	Apolipoprotein A-I
		Apolipoprotein E
		Serum amyloid P-component
		Apolipoprotein A-IV
Συστημική αμυλοείδωση του PrP	Major prion protein	Serum amyloid P-component
Υποτρίχωση του τριχωτού της κεφαλής	Corneodesmosin	Serum amyloid P-component

Με όλα τα δεδομένα που διαθέτει, η AmyCo αποτελεί ένα σημαντικό εργαλείο για τους κλινικούς επιστήμονες και τους ερευνητές, δεδομένης της απουσίας μιας ενιαίας ονοματολογίας και κατηγοριοποίησης των ασθενειών που

εμφανίζουν εναπόθεση αμυλοειδών ινιδίων. Ακόμη, τα δεδομένα της AmyCo μπορούν να αξιοποιηθούν από τον τομέα της βιοπληροφορικής και μέσω της κατασκευής δικτύων να γίνει η προσπάθεια διαλεύκανσης των μηχανισμών που οδηγούν στην εμφάνιση των αμυλοειδώσεων. Επιπρόσθετα, με την αξιοποίηση της θεωρίας των γράφων μπορεί να αναλυθεί το προφίλ της κάθε ασθένειας και να παρατηρηθεί ποιες πρωτεΐνες εντοπίζονται πιο συχνά στις εναποθέσεις. Επιπλέον, γνωρίζοντας τη σύσταση των επιμέρους πλακών και των ιστών στις οποίες εντοπίζονται μπορούν να κατασκευαστούν πιο εξειδικευμένοι για κάθε ασθένεια αναστολείς. Αυτό είναι ιδιαίτερα σημαντικό, δεδομένου του γεγονότος ότι, προς το παρόν, η αντιμετώπιση των αμυλοειδώσεων καταφεύγει σε παρεμβατικές πρακτικές κατά κύριο λόγο.

Πίνακας 13. Πίνακας πρωτεϊνών που συν-εναποτίθενται στις αμυλοειδείς εναποθέσεις

Πρωτεΐνη	Θέση
Serum amyloid P component	Εκκρινόμενη
Apolipoprotein E	Εκκρινόμενη
Basement membrane-specific heparan sulfate proteoglycan core protein	Μεμβρανική
Cystatin C	Εκκρινόμενη
Clusterin	Εκκρινόμενη
Glypican	Μεμβρανική
Syndecan-1	Μεμβρανική / Εκκρινόμενη
Syndecan-2	Μεμβρανική
Syndecan-3	Μεμβρανική / Εκκρινόμενη
Alpha-1-antichymotrypsin	Εκκρινόμενη
Apolipoprotein A-I	Εκκρινόμενη
Apolipoprotein A-IV	Εκκρινόμενη
Aggrin	Εκκρινόμενη
Alpha-1-antitrypsin	Εκκρινόμενη
Alpha-2-macroglobulin	Εκκρινόμενη
Complement C1	Εκκρινόμενη

Πρωτεΐνη	Θέση
Complement C3	Εκκρινόμενη
Complement C9	Εκκρινόμενη
Fibronectin	Εκκρινόμενη
Transthyretin	Εκκρινόμενη
Serum albumin	Εκκρινόμενη
Secretogranin-1	Εκκρινόμενη
Amyloid-beta A4 protein	Μεμβρανική
Calcitonin gene-related peptide 2	Εκκρινόμενη
Cathepsin D	Εκκρινόμενη
Cathepsin B	Εκκρινόμενη
Zinc-alpha-2-glycoprotein	Εκκρινόμενη
Laminin	Εκκρινόμενη
14-3-3 protein	Ενδοκυτταρική
Actin	Κυτταροσκελετική
Microtubule-associated protein 1B	Κυτταροσκελετική
Elongation factor	Ενδοκυτταρική
Hemoglobin	Εκκρινόμενη
Dermcidin	Εκκρινόμενη
Lactadherin	Εκκρινόμενη
Tau	Κυτταροσκελετική
Extracellular glycoprotein lacritin	Εκκρινόμενη
Synphilin-1	Ενδοκυτταρική
Interleukin-6	Εκκρινόμενη

5 ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η βάση δεδομένων που προέκυψε από αυτήν την εργασία (AmyCo) συγκεντρώνει και κατηγοριοποιεί την ετερογενή ομάδα των ασθενειών που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων. Η AmyCo παρέχει πρόσβαση σε δεδομένα που βρίσκονται σε διαφορετικές βιβλιογραφικές πηγές και ταξινομεί **75 ασθένειες** σε δύο διαφορετικές κατηγορίες, συγκεκριμένα: 1) **Amyloidosis** (Αμυλοείδωση) και 2) **Clinical conditions associated with amyloidosis** (Κλινικές καταστάσεις σχετιζόμενες με αμυλοείδωση).

Η προστιθέμενη αξία των λεπτομερών βιβλιογραφικών αναφορών και του σχολαστικού σχολιασμού καθιστούν την AmyCo **μία μοναδική βάση δεδομένων για ασθένειες που σχετίζονται με την εναπόθεση των αμυλοειδών ινιδίων**. Η συγκεκριμένη προσπάθεια πιστεύεται ότι θα αποτελέσει ένα έναυσμα για την έναρξη χρήσης κοινών ορολογιών, την θέσπιση καλύτερων ορισμών και κανόνων από την επιστημονική κοινότητα που ασχολείται με τα αμυλοειδή καθώς και μία πρόταση για την εύρεση νέων αναστολέων της αμυλοειδογένεσης.

6 Βιβλιογραφία

- Abrahamson, M., and A. Grubb. 1994. Increased body temperature accelerates aggregation of the Leu-68-->Gln mutant cystatin C, the amyloid-forming protein in hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 91:1416-1420.
- Alabi, Z.O., O.S. Ojo, and W.O. Odesanmi. 1991. Secondary amyloidosis in chronic osteomyelitis. *International orthopaedics*. 15:21-22.
- Alzheimer, A., R.A. Stelzmann, H.N. Schnitzlein, and F.R. Murtagh. 1995. An English translation of Alzheimer's 1907 paper, "Über eine eigenartige Erkrankung der Hirnrinde". *Clinical anatomy*. 8:429-431.
- Amberger, J.S., C.A. Bocchini, F. Schiettecatte, A.F. Scott, and A. Hamosh. 2015. OMIM.org: Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM(R)), an online catalog of human genes and genetic disorders. *Nucleic acids research*. 43:D789-798.
- Arciello, A., R. Piccoli, and D.M. Monti. 2016. Apolipoprotein A-I: the dual face of a protein. *FEBS letters*. 590:4171-4179.
- Argiles, A., G. Mourad, C. Axelrud-Cavadore, J. Derancourt, J.J. Adell, C. Mion, and J.C. Cavadore. 1987. Haemodialysis-associated amyloidosis: beta 2-microglobulin alone or associated with globin chains? *Clinical science*. 73:515-518.
- Arrasate, M., and S. Finkbeiner. 2012. Protein aggregates in Huntington's disease. *Experimental neurology*. 238:1-11.
- Awwad, S.T., M.A. Di Pascuale, R.N. Hogan, S.L. Forstot, J.P. McCulley, and H.D. Cavanagh. 2008. Avellino corneal dystrophy worsening after laser in situ keratomileusis: further clinicopathologic observations and proposed pathogenesis. *American journal of ophthalmology*. 145:656-661.
- Azzopardi, J.G., and T. Lehner. 1966. Systemic amyloidosis and malignant disease. *Journal of clinical pathology*. 19:539-548.
- Babu, A., H. Lachmann, T. Pickett, P. Boddana, and L. Ludeman. 2014. Renal cell carcinoma presenting as AA amyloidosis: a case report and review of the literature. *CEN case reports*. 3:68-74.
- Benson, M.D. 2003. The hereditary amyloidoses. *Best practice & research. Clinical rheumatology*. 17:909-927.
- Benson, M.D., J.N. Buxbaum, D.S. Eisenberg, G. Merlini, M.J.M. Saraiva, Y. Sekijima, J.D. Sipe, and P. Westermark. 2019. Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*:1-5.
- Benson, M.D., S. James, K. Scott, J.J. Liepnieks, and B. Kluge-Beckerman. 2008. Leukocyte chemotactic factor 2: A novel renal amyloid protein. *Kidney international*. 74:218-222.
- Benson, M.D., J. Liepnieks, T. Uemichi, G. Wheeler, and R. Correa. 1993. Hereditary renal amyloidosis associated with a mutant fibrinogen alpha-chain. *Nature genetics*. 3:252-255.

- Benson, M.D., J.J. Liepnieks, M. Yazaki, T. Yamashita, K. Hamidi Asl, B. Guenther, and B. Kluge-Beckerman. 2001. A new human hereditary amyloidosis: the result of a stop-codon mutation in the apolipoprotein AII gene. *Genomics*. 72:272-277.
- Benyamine, A., F. Bernard-Guervilly, C. Tummino, N. Macagno, L. Daniel, S. Valleix, and B. Granel. 2017. Hereditary lysozyme amyloidosis with sicca syndrome, digestive, arterial, and tracheobronchial involvement: case-based review. *Clinical rheumatology*. 36:2623-2628.
- Bergstrom, J., C.L. Murphy, D.T. Weiss, A. Solomon, K. Sletten, U. Hellman, and P. Westermark. 2004. Two different types of amyloid deposits--apolipoprotein A-IV and transthyretin--in a patient with systemic amyloidosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 84:981-988.
- Bertram, L., M.B. McQueen, K. Mullin, D. Blacker, and R.E. Tanzi. 2007. Systematic meta-analyses of Alzheimer disease genetic association studies: the AlzGene database. *Nature genetics*. 39:17-23.
- Bible, E. 2014. Prion disease: A newly identified mutation in prion protein is associated with diarrhoea and autonomic neuropathy. *Nature reviews. Neurology*. 10:2.
- Blancas-Mejia, L.M., and M. Ramirez-Alvarado. 2013. Systemic amyloidoses. *Annual review of biochemistry*. 82:745-774.
- Bodi, K., T. Prokaeva, B. Spencer, M. Eberhard, L.H. Connors, and D.C. Seldin. 2009. AL-Base: a visual platform analysis tool for the study of amyloidogenic immunoglobulin light chain sequences. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 16:1-8.
- Bornebroek, M., J. Haan, M.L. Maat-Schieman, S.G. Van Duinen, and R.A. Roos. 1996. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D): I--A review of clinical, radiologic and genetic aspects. *Brain pathology*. 6:111-114.
- Butler, A.E., J. Janson, S. Bonner-Weir, R. Ritzel, R.A. Rizza, and P.C. Butler. 2003. Beta-cell deficit and increased beta-cell apoptosis in humans with type 2 diabetes. *Diabetes*. 52:102-110.
- Caubet, C., L. Bousset, O. Clemmensen, Y. Sourigues, A. Bygum, S. Chavanas, F. Coudane, C.Y. Hsu, R.C. Betz, R. Melki, M. Simon, and G. Serre. 2010. A new amyloidosis caused by fibrillar aggregates of mutated corneodesmosin. *FASEB journal : official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*. 24:3416-3426.
- Chattopadhyay, M., A. Durazo, S.H. Sohn, C.D. Strong, E.B. Gralla, J.P. Whitelegge, and J.S. Valentine. 2008. Initiation and elongation in fibrillation of ALS-linked superoxide dismutase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 105:18663-18668.
- Chattopadhyay, M., and J.S. Valentine. 2009. Aggregation of copper-zinc superoxide dismutase in familial and sporadic ALS. *Antioxidants & redox signaling*. 11:1603-1614.
- Chen, C.D., M.E. Huff, J. Matteson, L. Page, R. Phillips, J.W. Kelly, and W.E. Balch. 2001. Furin initiates gelsolin familial amyloidosis in the Golgi through a defect in Ca(2+) stabilization. *The EMBO journal*. 20:6277-6287.

- Chiti, F., and C.M. Dobson. 2006. Protein misfolding, functional amyloid, and human disease. *Annual review of biochemistry*. 75:333-366.
- Chiti, F., and C.M. Dobson. 2009. Amyloid formation by globular proteins under native conditions. *Nature chemical biology*. 5:15-22.
- Cohen, A.D., P. Zhou, Q. Xiao, M. Fleisher, N. Kalakonda, T. Akhurst, D.A. Chitale, C. Moscovitz, M.V. Dhodapkar, J. Teruya-Feldstein, D. Filippa, and R.L. Comenzo. 2004. Systemic AL amyloidosis due to non-Hodgkin's lymphoma: an unusual clinicopathologic association. *British journal of haematology*. 124:309-314.
- Cohen, A.S., and E. Calkins. 1959. Electron microscopic observations on a fibrous component in amyloid of diverse origins. *Nature*. 183:1202-1203.
- Cohen, A.S., A. Frensdorff, S. Lamprecht, and E. Calkins. 1962. A study of the fine structure of the amyloid associated with familial Mediterranean fever. *The American journal of pathology*. 41:567-578.
- Cohen, D.H., H. Feiner, O. Jensson, and B. Frangione. 1983. Amyloid fibril in hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis (HCHWA) is related to the gastroentero-pancreatic neuroendocrine protein, gamma trace. *The Journal of experimental medicine*. 158:623-628.
- Comenzo, R.L., J. Wally, G. Kica, J. Murray, T. Ericsson, M. Skinner, and Y. Zhang. 1999. Clonal immunoglobulin light chain variable region germline gene use in AL amyloidosis: association with dominant amyloid-related organ involvement and survival after stem cell transplantation. *British journal of haematology*. 106:744-751.
- Cruts, M., J. Theuns, and C. Van Broeckhoven. 2012. Locus-specific mutation databases for neurodegenerative brain diseases. *Human mutation*. 33:1340-1344.
- D'Souza, A., J.D. Theis, J.A. Vrana, and A. Dogan. 2014. Pharmaceutical amyloidosis associated with subcutaneous insulin and enfuvirtide administration. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 21:71-75.
- Dasari, S., M.S. Amin, P.J. Kurtin, J.A. Vrana, J.D. Theis, K.L. Grogg, M.P. Alexander, S.H. Nasr, F.C. Fervenza, N. Leung, and S. Sethi. 2016. Clinical, biopsy, and mass spectrometry characteristics of renal apolipoprotein A-IV amyloidosis. *Kidney international*. 90:658-664.
- de la Chapelle, A., R. Tolvanen, G. Boysen, J. Santavy, L. Bleeker-Wagemakers, C.P. Maury, and J. Kere. 1992. Gelsolin-derived familial amyloidosis caused by asparagine or tyrosine substitution for aspartic acid at residue 187. *Nature genetics*. 2:157-160.
- de Sousa, M.M., C. Vital, D. Ostler, R. Fernandes, J. Pouget-Abadie, D. Carles, and M.J. Saraiva. 2000. Apolipoprotein AI and transthyretin as components of amyloid fibrils in a kindred with apoAI Leu178His amyloidosis. *The American journal of pathology*. 156:1911-1917.
- Di Fede, G., G. Giaccone, L. Limido, M. Mangieri, S. Suardi, G. Puoti, M. Morbin, G. Mazzoleni, B. Ghetti, and F. Tagliavini. 2007. The epsilon isoform of 14-3-3 protein is a component of the prion protein amyloid deposits of Gerstmann-Straussler-Scheinker disease. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 66:124-130.

- Dickson, D.W., H. Crystal, L.A. Mattiace, Y. Kress, A. Schwagerl, H. Ksiezak-Reding, P. Davies, and S.H. Yen. 1989. Diffuse Lewy body disease: light and electron microscopic immunocytochemistry of senile plaques. *Acta neuropathologica*. 78:572-584.
- Dische, F.E., C. Wernstedt, G.T. Westermark, P. Westermark, M.B. Pepys, J.A. Rennie, S.G. Gilbey, and P.J. Watkins. 1988. Insulin as an amyloid-fibril protein at sites of repeated insulin injections in a diabetic patient. *Diabetologia*. 31:158-161.
- Dobson, C.M. 1999. Protein misfolding, evolution and disease. *Trends in biochemical sciences*. 24:329-332.
- Dogan, A. 2017. Amyloidosis: Insights from Proteomics. *Annual review of pathology*. 12:277-304.
- Ein, D., S. Kimura, W.D. Terry, J. Magnotta, and G.G. Glenner. 1972. Amino acid sequence of an amyloid fibril protein of unknown origin. *The Journal of biological chemistry*. 247:5653-5655.
- Eisenberg, D., and M. Jucker. 2012. The amyloid state of proteins in human diseases. *Cell*. 148:1188-1203.
- Eulitz, M., D.T. Weiss, and A. Solomon. 1990. Immunoglobulin heavy-chain-associated amyloidosis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87:6542-6546.
- Falcon, B., W. Zhang, A.G. Murzin, G. Murshudov, H.J. Garringer, R. Vidal, R.A. Crowther, B. Ghetti, S.H.W. Scheres, and M. Goedert. 2018. Structures of filaments from Pick's disease reveal a novel tau protein fold. *Nature*. 561:137-140.
- Falk, R.H., R.L. Comenzo, and M. Skinner. 1997. The systemic amyloidoses. *The New England journal of medicine*. 337:898-909.
- Fam, A.G., A.J. Lewis, and D.H. Cowan. 1981. Multiple myeloma and amyloid bone lesions complicating rheumatoid arthritis. *The Journal of rheumatology*. 8:845-850.
- Fandrich, M. 2007. On the structural definition of amyloid fibrils and other polypeptide aggregates. *Cellular and molecular life sciences : CMLS*. 64:2066-2078.
- Flynn, J.D., R.P. McGlinchey, R.L. Walker, 3rd, and J.C. Lee. 2018. Structural features of alpha-synuclein amyloid fibrils revealed by Raman spectroscopy. *The Journal of biological chemistry*. 293:767-776.
- Galant, N.J., P. Westermark, J.N. Higaki, and A. Chakrabartty. 2017. Transthyretin amyloidosis: an under-recognized neuropathy and cardiomyopathy. *Clinical science*. 131:395-409.
- Gambetti, P., Z. Dong, J. Yuan, X. Xiao, M. Zheng, A. Alsheklee, R. Castellani, M. Cohen, M.A. Barria, D. Gonzalez-Romero, E.D. Belay, L.B. Schonberger, K. Marder, C. Harris, J.R. Burke, T. Montine, T. Wisniewski, D.W. Dickson, C. Soto, C.M. Hulette, J.A. Mastrianni, Q. Kong, and W.Q. Zou. 2008. A novel human disease with abnormal prion protein sensitive to protease. *Annals of neurology*. 63:697-708.
- Gambetti, P., G. Puoti, and W.Q. Zou. 2011. Variably protease-sensitive prionopathy: a novel disease of the prion protein. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 45:422-424.

- Gejyo, F., S. Odani, T. Yamada, N. Honma, H. Saito, Y. Suzuki, Y. Nakagawa, H. Kobayashi, Y. Maruyama, Y. Hirasawa, and et al. 1986. Beta 2-microglobulin: a new form of amyloid protein associated with chronic hemodialysis. *Kidney international*. 30:385-390.
- Gertz, M.A., R.A. Kyle, and P. Noel. 1993. Primary systemic amyloidosis: a rare complication of immunoglobulin M monoclonal gammopathies and Waldenstrom's macroglobulinemia. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 11:914-920.
- Ghiso, J., G.T. Plant, T. Revesz, T. Wisniewski, and B. Frangione. 1995. Familial cerebral amyloid angiopathy (British type) with nonneuritic amyloid plaque formation may be due to a novel amyloid protein. *Journal of the neurological sciences*. 129:74-75.
- Ghiso, J., R. Vidal, A. Rostagno, L. Miravalle, J.L. Holton, S. Mead, T. Revesz, G. Plant, and B. Frangione. 2000. Amyloidogenesis in familial British dementia is associated with a genetic defect on chromosome 13. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 920:84-92.
- Gibson, G., N. Gunasekera, M. Lee, V. Lelyveld, O.M. El-Agnaf, A. Wright, and B. Austen. 2004. Oligomerization and neurotoxicity of the amyloid ADan peptide implicated in familial Danish dementia. *Journal of neurochemistry*. 88:281-290.
- Glenner, G.G. 1980a. Amyloid deposits and amyloidosis. The beta-fibrilloses (first of two parts). *The New England journal of medicine*. 302:1283-1292.
- Glenner, G.G. 1980b. Amyloid deposits and amyloidosis: the beta-fibrilloses (second of two parts). *The New England journal of medicine*. 302:1333-1343.
- Glenner, G.G., W. Terry, M. Harada, C. Isersky, and D. Page. 1971. Amyloid fibril proteins: proof of homology with immunoglobulin light chains by sequence analyses. *Science*. 172:1150-1151.
- Glenner, G.G., and C.W. Wong. 1984. Alzheimer's disease: initial report of the purification and characterization of a novel cerebrovascular amyloid protein. *Biochemical and biophysical research communications*. 120:885-890.
- Gono, T., M. Yazaki, T. Fushimi, T. Suzuki, T. Uehara, K. Sano, F. Kametani, N. Ito, M. Matsushita, S. Nakamura, Y. Hoshii, M. Matsuda, and S. Ikeda. 2006. AH amyloidosis associated with lymphoplasmacytic lymphoma secreting a monoclonal gamma heavy chain carrying an unusual truncated D segment. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation*. 47:908-914.
- Guo, J.P., T. Arai, J. Miklossy, and P.L. McGeer. 2006. Abeta and tau form soluble complexes that may promote self aggregation of both into the insoluble forms observed in Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 103:1953-1958.
- Gursky, O. 2014. Hot spots in apolipoprotein A-II misfolding and amyloidosis in mice and men. *FEBS letters*. 588:845-850.
- Haataja, L., T. Gurlo, C.J. Huang, and P.C. Butler. 2008. Islet amyloid in type 2 diabetes, and the toxic oligomer hypothesis. *Endocrine reviews*. 29:303-316.
- Haggqvist, B., J. Naslund, K. Sletten, G.T. Westermark, G. Mucchiano, L.O. Tjernberg, C. Nordstedt, U. Engstrom, and P. Westermark. 1999. Medin: an integral fragment of aortic smooth muscle cell-produced lactadherin forms the most

- common human amyloid. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 96:8669-8674.
- Hainfellner, J.A., P.P. Liberski, D.C. Guiroy, L. Cervenakova, P. Brown, D.C. Gajdusek, and H. Budka. 1997. Pathology and immunocytochemistry of a kuru brain. *Brain pathology*. 7:547-553.
- Halford, M.E., and C.J. Clark. 1957. Amyloid disease complicating ankylosing spondylitis. *Annals of the rheumatic diseases*. 16:460-463.
- Haltia, M., F. Prelli, J. Ghiso, S. Kiuru, H. Somer, J. Palo, and B. Frangione. 1990. Amyloid protein in familial amyloidosis (Finnish type) is homologous to gelsolin, an actin-binding protein. *Biochemical and biophysical research communications*. 167:927-932.
- Hamidi Asl, K., J.J. Liepnieks, M. Nakamura, and M.D. Benson. 1999. Organ-specific (localized) synthesis of Ig light chain amyloid. *Journal of immunology*. 162:5556-5560.
- Hardy, J., P. Lewis, T. Revesz, A. Lees, and C. Paisan-Ruiz. 2009. The genetics of Parkinson's syndromes: a critical review. *Current opinion in genetics & development*. 19:254-265.
- Harrison, R.S., P.C. Sharpe, Y. Singh, and D.P. Fairlie. 2007. Amyloid peptides and proteins in review. *In Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology*. S.G. Amara, E. Bamberg, B. Fleischmann, T. Gudermann, S.C. Hebert, R. Jahn, W.J. Lederer, R. Lill, A. Miyajima, S. Offermanns, and R. Zechner, editors. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. 1-77.
- Hashimoto, K., and M.H. Brownstein. 1973. Localized amyloidosis in basal cell epitheliomas. *Acta dermato-venereologica*. 53:331-339.
- Hazard, J.B., W.A. Hawk, and G. Crile, Jr. 1959. Medullary (solid) carcinoma of the thyroid; a clinicopathologic entity. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 19:152-161.
- Hazenberg, B.P. 2013. Amyloidosis: a clinical overview. *Rheumatic diseases clinics of North America*. 39:323-345.
- Holland, E.J., S.M. Daya, E.M. Stone, R. Folberg, A.A. Dobler, J.D. Cameron, and D.J. Doughman. 1992. Avellino corneal dystrophy. Clinical manifestations and natural history. *Ophthalmology*. 99:1564-1568.
- Holton, J.L., T. Lashley, J. Ghiso, H. Braendgaard, R. Vidal, C.J. Guerin, G. Gibb, D.P. Hanger, A. Rostagno, B.H. Anderton, C. Strand, H. Ayling, G. Plant, B. Frangione, M. Bojsen-Moller, and T. Revesz. 2002. Familial Danish dementia: a novel form of cerebral amyloidosis associated with deposition of both amyloid-Dan and amyloid-beta. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 61:254-267.
- Hull, R.L., G.T. Westermark, P. Westermark, and S.E. Kahn. 2004. Islet amyloid: a critical entity in the pathogenesis of type 2 diabetes. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 89:3629-3643.
- Husby, G., and K. Sletten. 1986. Chemical and clinical classification of amyloidosis 1985. *Scandinavian journal of immunology*. 23:253-265.
- Inoue, R., Y. Fujigaki, K. Kobayashi, Y. Tamura, T. Ota, S. Shibata, T. Ishida, F. Kondo, Y. Yamaguchi, and S. Uchida. 2017. Clinical Presentation of Tubulointerstitial Nephritis Caused by Amyloid Light-chain Amyloidosis in a Patient with Sjogren's Syndrome. *Internal medicine*. 56:419-423.

- Jean, E., M. Ebbo, S. Valleix, L. Benarous, L. Heyries, A. Grados, E. Bernit, G. Grateau, T. Papo, B. Granel, L. Daniel, J.R. Harle, and N. Schleinitz. 2014. A new family with hereditary lysozyme amyloidosis with gastritis and inflammatory bowel disease as prevailing symptoms. *BMC gastroenterology*. 14:159.
- Jhorar, P., K. Torre, and J. Lu. 2018. Cutaneous features and diagnosis of primary Sjogren syndrome: An update and review. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 79:736-745.
- Jimenez, L., M.L. Rivera, S. Ferra, L.E. Colon, and E. Carro. 2008. Prolactinoma with extensive amyloid deposits: a case report. *Puerto Rico health sciences journal*. 27:343-345.
- Johnson, K.H., T.D. O'Brien, C. Betsholtz, and P. Westermark. 1989. Islet amyloid, islet-amyloid polypeptide, and diabetes mellitus. *The New England journal of medicine*. 321:513-518.
- Jones, C.H., N.S. Kanagasundaram, A.P. Coral, J.D. Coyne, and E.J. Will. 1997. Combined Waldenstrom's macroglobulinaemia associated AL and beta-2-microglobulin amyloidosis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 12:2708-2712.
- Kaesler, S.A., M.C. Herzig, J. Coomaraswamy, E. Kilger, M.L. Selenica, D.T. Winkler, M. Staufenbiel, E. Levy, A. Grubb, and M. Jucker. 2007. Cystatin C modulates cerebral beta-amyloidosis. *Nature genetics*. 39:1437-1439.
- Kaplan, B., B.M. Martin, O. Boykov, R. Gal, M. Pras, I. Shechtman, M. Saute, and M.R. Kramer. 2005. Co-deposition of amyloidogenic immunoglobulin light and heavy chains in localized pulmonary amyloidosis. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 447:756-761.
- Kaza, H., M.R. Barik, M.M. Reddy, R. Mittal, and S. Das. 2017. Gelatinous drop-like corneal dystrophy: a review. *The British journal of ophthalmology*. 101:10-15.
- Kelleher, R.J., 3rd, and J. Shen. 2017. Presenilin-1 mutations and Alzheimer's disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 114:629-631.
- Kholova, I., and H.W. Niessen. 2005. Amyloid in the cardiovascular system: a review. *Journal of clinical pathology*. 58:125-133.
- Khoor, A., and T.V. Colby. 2017. Amyloidosis of the Lung. *Archives of pathology & laboratory medicine*. 141:247-254.
- Khurana, R., A. Agarwal, V.K. Bajpai, N. Verma, A.K. Sharma, R.P. Gupta, and K.P. Madhusudan. 2004. Unraveling the amyloid associated with human medullary thyroid carcinoma. *Endocrinology*. 145:5465-5470.
- Kim, S.H., R. Wang, D.J. Gordon, J. Bass, D.F. Steiner, D.G. Lynn, G. Thinakaran, S.C. Meredith, and S.S. Sisodia. 1999. Furin mediates enhanced production of fibrillogenic ABri peptides in familial British dementia. *Nature neuroscience*. 2:984-988.
- King, R.W., Jr., and W.F. Falls, Jr. 1976. Renal amyloidosis: development in a case of systemic lupus erythematosus. *Clinical nephrology*. 6:497-499.
- Kitamoto, T., J. Tateishi, T. Tashima, I. Takeshita, R.A. Barry, S.J. DeArmond, and S.B. Prusiner. 1986. Amyloid plaques in Creutzfeldt-Jakob disease stain with prion protein antibodies. *Annals of neurology*. 20:204-208.

- Kiuru, S. 1998. Gelsolin-related familial amyloidosis, Finnish type (FAF), and its variants found worldwide. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 5:55-66.
- Klintworth, G.K., Z. Valnickova, R.A. Kielar, K.H. Baratz, R.J. Campbell, and J.J. Enghild. 1997. Familial subepithelial corneal amyloidosis--a lactoferrin-related amyloidosis. *Investigative ophthalmology & visual science*. 38:2756-2763.
- Knecht, A., F.C. de Beer, and M. Pras. 1985. Serum amyloid A protein in familial Mediterranean fever. *Annals of internal medicine*. 102:71-72.
- Kovacs, G.G., and H. Budka. 2008. Prion diseases: from protein to cell pathology. *The American journal of pathology*. 172:555-565.
- Krasnianski, A., M. Bartl, P.J. Sanchez Juan, U. Heinemann, B. Meissner, D. Vargas, U. Schulze-Sturm, H.A. Kretzschmar, W.J. Schulz-Schaeffer, and I. Zerr. 2008. Fatal familial insomnia: Clinical features and early identification. *Annals of neurology*. 63:658-661.
- Kyle, R.A., and M.A. Gertz. 1995. Primary systemic amyloidosis: clinical and laboratory features in 474 cases. *Seminars in hematology*. 32:45-59.
- Lanks, C.W., T.L. Van Natta, and D.W. Hsia. 2016. Primary Laryngotracheal Amyloidosis With Bilateral Vocal Cord Involvement and Associated Bronchiectasis. *Journal of bronchology & interventional pulmonology*. 23:347-349.
- Larsson, A., L. Soderberg, G.T. Westermark, K. Sletten, U. Engstrom, L.O. Tjernberg, J. Naslund, and P. Westermark. 2007. Unwinding fibril formation of medin, the peptide of the most common form of human amyloid. *Biochemical and biophysical research communications*. 361:822-828.
- Lavatelli, F., A. di Fonzo, G. Palladini, and G. Merlini. 2016. Systemic amyloidoses and proteomics: The state of the art. *EuPA open proteomics*. 11:4-10.
- Levo, Y., O. Shalev, E. Rosenmann, and M. Eliakim. 1980. Gout and amyloidosis. *Annals of the rheumatic diseases*. 39:589-591.
- Levy, E., M.D. Carman, I.J. Fernandez-Madrid, M.D. Power, I. Lieberburg, S.G. van Duinen, G.T. Bots, W. Luyendijk, and B. Frangione. 1990a. Mutation of the Alzheimer's disease amyloid gene in hereditary cerebral hemorrhage, Dutch type. *Science*. 248:1124-1126.
- Levy, E., M. Haltia, I. Fernandez-Madrid, O. Koivunen, J. Ghiso, F. Prelli, and B. Frangione. 1990b. Mutation in gelsolin gene in Finnish hereditary amyloidosis. *The Journal of experimental medicine*. 172:1865-1867.
- Levy, E., M. Sastre, A. Kumar, G. Gallo, P. Piccardo, B. Ghetti, and F. Tagliavini. 2001. Codeposition of cystatin C with amyloid-beta protein in the brain of Alzheimer disease patients. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 60:94-104.
- Liberski, P.P. 2013. Kuru: a journey back in time from papua new Guinea to the neanderthals' extinction. *Pathogens*. 2:472-505.
- Lill, C.M., J.T. Roehr, M.B. McQueen, F.K. Kavvoura, S. Bagade, B.M. Schjeide, L.M. Schjeide, E. Meissner, U. Zauft, N.C. Allen, T. Liu, M. Schilling, K.J. Anderson, G. Beecham, D. Berg, J.M. Biernacka, A. Brice, A.L. DeStefano, C.B. Do, N. Eriksson, S.A. Factor, M.J. Farrer, T. Foroud, T. Gasser, T. Hamza, J.A. Hardy, P. Heutink, E.M. Hill-Burns, C. Klein, J.C. Latourelle, D.M. Maraganore, E.R.

- Martin, M. Martinez, R.H. Myers, M.A. Nalls, N. Pankratz, H. Payami, W. Satake, W.K. Scott, M. Sharma, A.B. Singleton, K. Stefansson, T. Toda, J.Y. Tung, J. Vance, N.W. Wood, C.P. Zabetian, C. and Me Genetic Epidemiology of Parkinson's Disease, C. International Parkinson's Disease Genomics, G.C. Parkinson's Disease, C. Wellcome Trust Case Control, P. Young, R.E. Tanzi, M.J. Khoury, F. Zipp, H. Lehrach, J.P. Ioannidis, and L. Bertram. 2012. Comprehensive research synopsis and systematic meta-analyses in Parkinson's disease genetics: The PDGene database. *PLoS genetics*. 8:e1002548.
- Linke, R.P., K.L. Heilmann, W.B. Nathrath, and M. Eulitz. 1983. Identification of amyloid A protein in a sporadic Muckle-Wells syndrome. N-terminal amino acid sequence after isolation from formalin-fixed tissue. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 48:698-704.
- Linke, R.P., R. Joswig, C.L. Murphy, S. Wang, H. Zhou, U. Gross, C. Rocken, P. Westermark, D.T. Weiss, and A. Solomon. 2005. Senile seminal vesicle amyloid is derived from semenogelin I. *The Journal of laboratory and clinical medicine*. 145:187-193.
- Linke, R.P., C. Voigt, F.S. Storkel, and M. Eulitz. 1988. N-terminal amino acid sequence analysis indicates that isolated atrial amyloid is derived from atrial natriuretic peptide. *Virchows Archiv. B, Cell pathology including molecular pathology*. 55:125-127.
- Llorens, F., J.J. Zarranz, A. Fischer, I. Zerr, and I. Ferrer. 2017. Fatal Familial Insomnia: Clinical Aspects and Molecular Alterations. *Current neurology and neuroscience reports*. 17:30.
- Lohani, S., E. Schuiteman, L. Garg, D. Yadav, and S. Zarouk. 2016. Apolipoprotein C-II Deposition Amyloidosis: A Potential Misdiagnosis as Light Chain Amyloidosis. *Case reports in nephrology*. 2016:8690642.
- Lotharius, J., and P. Brundin. 2002. Pathogenesis of Parkinson's disease: dopamine, vesicles and alpha-synuclein. *Nature reviews. Neuroscience*. 3:932-942.
- Louros, N.N., P.L. Tsiolaki, F.A. Baltoumas, G.D. Chryssikos, V. Gionis, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2017. Tracking the amyloidogenic core of IAPP amyloid fibrils: Insights from micro-Raman spectroscopy. *Journal of structural biology*. 199:140-152.
- Louros, N.N., P.L. Tsiolaki, M.D. Griffin, G.J. Howlett, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2015. Chameleon 'aggregation-prone' segments of apoA-I: A model of amyloid fibrils formed in apoA-I amyloidosis. *International journal of biological macromolecules*. 79:711-718.
- Maat-Schieman, M.L., S.G. van Duinen, M. Bornebroek, J. Haan, and R.A. Roos. 1996. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis-Dutch type (HCHWA-D): II--A review of histopathological aspects. *Brain pathology*. 6:115-120.
- Magy, N., J.J. Liepnieks, M. Yazaki, B. Kluge-Beckerman, and M.D. Benson. 2003. Renal transplantation for apolipoprotein AII amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 10:224-228.
- Mangione, P., M. Sunde, S. Giorgetti, M. Stoppini, G. Esposito, L. Gianelli, L. Obici, L. Asti, A. Andreola, P. Viglino, G. Merlini, and V. Bellotti. 2001. Amyloid fibrils derived from the apolipoprotein A1 Leu174Ser variant contain elements of

- ordered helical structure. *Protein science : a publication of the Protein Society*. 10:187-199.
- Martin-Rehrmann, M.D., H.S. Hoe, E.M. Capuani, and G.W. Rebeck. 2005. Association of apolipoprotein J-positive beta-amyloid plaques with dystrophic neurites in Alzheimer's disease brain. *Neurotoxicity research*. 7:231-242.
- Masters, C.L., G. Simms, N.A. Weinman, G. Multhaup, B.L. McDonald, and K. Beyreuther. 1985. Amyloid plaque core protein in Alzheimer disease and Down syndrome. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 82:4245-4249.
- McKeith, I.G., D.W. Dickson, J. Lowe, M. Emre, J.T. O'Brien, H. Feldman, J. Cummings, J.E. Duda, C. Lippa, E.K. Perry, D. Aarsland, H. Arai, C.G. Ballard, B. Boeve, D.J. Burn, D. Costa, T. Del Ser, B. Dubois, D. Galasko, S. Gauthier, C.G. Goetz, E. Gomez-Tortosa, G. Halliday, L.A. Hansen, J. Hardy, T. Iwatsubo, R.N. Kalaria, D. Kaufer, R.A. Kenny, A. Korczyn, K. Kosaka, V.M. Lee, A. Lees, I. Litvan, E. Londos, O.L. Lopez, S. Minoshima, Y. Mizuno, J.A. Molina, E.B. Mukaetova-Ladinska, F. Pasquier, R.H. Perry, J.B. Schulz, J.Q. Trojanowski, M. Yamada, and D.L.B. Consortium on. 2005. Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium. *Neurology*. 65:1863-1872.
- Mead, S., S. Gandhi, J. Beck, D. Caine, D. Gallujipali, C. Carswell, H. Hyare, S. Joiner, H. Ayling, T. Lashley, J.M. Linehan, H. Al-Doujaily, B. Sharps, T. Revesz, M.K. Sandberg, M.M. Reilly, M. Koltzenburg, A. Forbes, P. Rudge, S. Brandner, J.D. Warren, J.D.F. Wadsworth, N.W. Wood, J.L. Holton, and J. Collinge. 2013. A novel prion disease associated with diarrhea and autonomic neuropathy. *The New England journal of medicine*. 369:1904-1914.
- Mead, S., M. James-Galton, T. Revesz, R.B. Doshi, G. Harwood, E.L. Pan, J. Ghiso, B. Frangione, and G. Plant. 2000. Familial British dementia with amyloid angiopathy: early clinical, neuropsychological and imaging findings. *Brain : a journal of neurology*. 123 (Pt 5):975-991.
- Mead, S., and M.M. Reilly. 2015. A new prion disease: relationship with central and peripheral amyloidoses. *Nature reviews. Neurology*. 11:90-97.
- Medori, R., and H.J. Tritschler. 1993. Prion protein gene analysis in three kindreds with fatal familial insomnia (FFI): codon 178 mutation and codon 129 polymorphism. *American journal of human genetics*. 53:822-827.
- Medori, R., H.J. Tritschler, A. LeBlanc, F. Villare, V. Manetto, H.Y. Chen, R. Xue, S. Leal, P. Montagna, P. Cortelli, and et al. 1992. Fatal familial insomnia, a prion disease with a mutation at codon 178 of the prion protein gene. *The New England journal of medicine*. 326:444-449.
- Meretoja, J. 1969. Familial systemic paramyloidosis with lattice dystrophy of the cornea, progressive cranial neuropathy, skin changes and various internal symptoms. A previously unrecognized heritable syndrome. *Annals of clinical research*. 1:314-324.
- Misumi, Y., and Y. Ando. 2014. [Classification of amyloidosis]. *Brain and nerve = Shinkei kenkyu no shinpo*. 66:731-737.
- Mittal, N., P. Renaut, R. Sharma, and M. Robbie. 2013. Gastrointestinal amyloidosis associated with Schnitzler's syndrome. *Pathology*. 45:424-426.

- Miyazono, M., T. Kitamoto, T. Iwaki, and J. Tateishi. 1992. Colocalization of prion protein and beta protein in the same amyloid plaques in patients with Gerstmann-Straussler syndrome. *Acta neuropathologica*. 83:333-339.
- Morales, R., I. Moreno-Gonzalez, and C. Soto. 2013. Cross-seeding of misfolded proteins: implications for etiology and pathogenesis of protein misfolding diseases. *PLoS pathogens*. 9:e1003537.
- Moravvej-Farshi, H., A. Ayatollahi, and S. Hejazi. 2014. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. *Indian journal of dermatology*. 59:634.
- Morilla, M.E., J. Kocher, and M. Harmaty. 2009. Localized amyloidosis at the site of enfuvirtide injection. *Annals of internal medicine*. 151:515-516.
- Morizane, R., T. Monkawa, K. Konishi, A. Hashiguchi, M. Ueda, Y. Ando, H. Tokuyama, K. Hayashi, M. Hayashi, and H. Itoh. 2011. Renal amyloidosis caused by apolipoprotein A-II without a genetic mutation in the coding sequence. *Clinical and experimental nephrology*. 15:774-779.
- Moyner, K., K. Sletten, G. Husby, and J.B. Natvig. 1980. An unusually large (83 amino acid residues) amyloid fibril protein AA from a patient with Waldenstrom's macroglobulinaemia and amyloidosis. *Scandinavian journal of immunology*. 11:549-554.
- Munier, F.L., E. Korvatska, A. Djemai, D. Le Paslier, L. Zografos, G. Pescia, and D.F. Schorderet. 1997. Kerato-epithelin mutations in four 5q31-linked corneal dystrophies. *Nature genetics*. 15:247-251.
- Murphy, C.L., D.P. Kestler, J.S. Foster, S. Wang, S.D. Macy, S.J. Kennel, E.R. Carlson, J. Hudson, D.T. Weiss, and A. Solomon. 2008. Odontogenic ameloblast-associated protein nature of the amyloid found in calcifying epithelial odontogenic tumors and unerupted tooth follicles. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 15:89-95.
- Murphy, M.P., and H. LeVine, 3rd. 2010. Alzheimer's disease and the amyloid-beta peptide. *Journal of Alzheimer's disease : JAD*. 19:311-323.
- Nagase, T., K. Iwaya, Y. Iwaki, F. Kotake, R. Uchida, T. Oh-i, H. Sekine, K. Miwa, S. Murakami, T. Odaka, M. Kure, Y. Nemoto, M. Noritake, and Y. Katsura. 2014. Insulin-derived amyloidosis and poor glycemic control: a case series. *The American journal of medicine*. 127:450-454.
- Namba, Y., M. Tomonaga, H. Kawasaki, E. Otomo, and K. Ikeda. 1991. Apolipoprotein E immunoreactivity in cerebral amyloid deposits and neurofibrillary tangles in Alzheimer's disease and kuru plaque amyloid in Creutzfeldt-Jakob disease. *Brain research*. 541:163-166.
- Nasr, S.H., S. Dasari, L. Hasadsri, J.D. Theis, J.A. Vrana, M.A. Gertz, P. Muppa, M.T. Zimmermann, K.L. Grogg, A. Dispenzieri, S. Sethi, W.E. Highsmith, Jr., G. Merlini, N. Leung, and P.J. Kurtin. 2017. Novel Type of Renal Amyloidosis Derived from Apolipoprotein-CII. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 28:439-445.
- Nasr, S.H., A. Dogan, and C.P. Larsen. 2015. Leukocyte Cell-Derived Chemotaxin 2-Associated Amyloidosis: A Recently Recognized Disease with Distinct Clinicopathologic Characteristics. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 10:2084-2093.

- Nasr, S.H., S.M. Said, A.M. Valeri, S. Sethi, M.E. Fidler, L.D. Cornell, M.A. Gertz, A. Dispenzieri, F.K. Buadi, J.A. Vrana, J.D. Theis, A. Dogan, and N. Leung. 2013. The diagnosis and characteristics of renal heavy-chain and heavy/light-chain amyloidosis and their comparison with renal light-chain amyloidosis. *Kidney international*. 83:463-470.
- Nichols, W.C., F.E. Dwulet, J. Liepnieks, and M.D. Benson. 1988. Variant apolipoprotein AI as a major constituent of a human hereditary amyloid. *Biochemical and biophysical research communications*. 156:762-768.
- Nilsson, M.R. 2004. Techniques to study amyloid fibril formation in vitro. *Methods*. 34:151-160.
- Nilsson, M.R. 2016. Insulin amyloid at injection sites of patients with diabetes. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 23:139-147.
- Nunziata, V., G. di Giovanni, A.M. Lettera, M. D'Armiento, and M. Mancini. 1989. Cutaneous lichen amyloidosis associated with multiple endocrine neoplasia type 2A. *Henry Ford Hospital medical journal*. 37:144-146.
- Obici, L., C. Manno, A.O. Muda, P. Picco, A. D'Ostualdo, G. Palladini, M.A. Avanzini, D. Torres, S. Marciano, and G. Merlini. 2004. First report of systemic reactive (AA) amyloidosis in a patient with the hyperimmunoglobulinemia D with periodic fever syndrome. *Arthritis and rheumatism*. 50:2966-2969.
- Obici, L., and G. Merlini. 2012. AA amyloidosis: basic knowledge, unmet needs and future treatments. *Swiss medical weekly*. 142:w13580.
- Ogami, Y., M. Takasugi, M. Soejima, A. Kuroiwa, H. Oma, M. Nakano, J. Haratake, M. Toyoshima, and T. Watanabe. 1989. Waldenstrom's macroglobulinemia associated with amyloidosis and crescentic glomerulonephritis. *Nephron*. 51:95-98.
- Olafsson, I., and A. Grubb. 2000. Hereditary cystatin C amyloid angiopathy. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 7:70-79.
- Olsen, K.E., and P. Westermark. 1994. Amyloid in basal cell carcinoma and seborrheic keratosis. *Acta dermato-venereologica*. 74:273-275.
- Onen, F. 2006. Familial Mediterranean fever. *Rheumatology international*. 26:489-496.
- Ordi, J., J.M. Grau, A. Junque, B. Nomdedeu, A. Palacin, and A. Cardesa. 1993. Secondary (AA) amyloidosis associated with Castleman's disease. Report of two cases and review of the literature. *American journal of clinical pathology*. 100:394-397.
- Pepys, M.B. 2006. Amyloidosis. *Annual review of medicine*. 57:223-241.
- Pepys, M.B., P.N. Hawkins, D.R. Booth, D.M. Vigushin, G.A. Tennent, A.K. Soutar, N. Totty, O. Nguyen, C.C. Blake, C.J. Terry, and et al. 1993. Human lysozyme gene mutations cause hereditary systemic amyloidosis. *Nature*. 362:553-557.
- Pitkanen, P., P. Westermark, G.G. Cornwell, 3rd, and W. Murdoch. 1983. Amyloid of the seminal vesicles. A distinctive and common localized form of senile amyloidosis. *The American journal of pathology*. 110:64-69.
- Poddaturi, V., D.R. Armstrong, M.A. Hitchcock, W.C. Roberts, and J.M. Guileyardo. 2013. Isolated atrial amyloidosis and the importance of molecular classification. *Proceedings*. 26:387-389.

- PubMed_Coordinators. 2017. Database Resources of the National Center for Biotechnology Information. *Nucleic acids research*. 45:D12-D17.
- Pundir, S., M.J. Martin, and C. O'Donovan. 2017. UniProt Protein Knowledgebase. *Methods in molecular biology*. 1558:41-55.
- Ramella, N.A., O.J. Rimoldi, E.D. Prieto, G.R. Schinella, S.A. Sanchez, M.S. Jaureguiberry, M.E. Vela, S.T. Ferreira, and M.A. Tricerri. 2011. Human apolipoprotein A-I-derived amyloid: its association with atherosclerosis. *PLoS one*. 6:e22532.
- Rogers, F.B. 1963. Medical subject headings. *Bulletin of the Medical Library Association*. 51:114-116.
- Romero, L.S., G.R. Kantor, M.W. Levin, and E.C. Vonderheid. 1997. Localized cutaneous amyloidosis associated with mycosis fungoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 37:124-127.
- Rosenthal, T., H. Bank, M. Aladjem, R. David, and J. Gafni. 1975. Systemic amyloidosis in Behcet's disease. *Annals of internal medicine*. 83:220-223.
- Ross, C.A., and S.J. Tabrizi. 2011. Huntington's disease: from molecular pathogenesis to clinical treatment. *The Lancet. Neurology*. 10:83-98.
- Rowczenio, D.M., S.M. Gomes, J.I. Arostegui, A. Mensa-Vilaro, E. Omoyinmi, H. Trojer, A. Baginska, A. Baroja-Mazo, P. Pelegrin, S. Savic, T. Lane, R. Williams, P. Brogan, H.J. Lachmann, and P.N. Hawkins. 2017. Late-Onset Cryopyrin-Associated Periodic Syndromes Caused by Somatic NLRP3 Mosaicism-UK Single Center Experience. *Frontiers in immunology*. 8:1410.
- Rowczenio, D.M., I. Noor, J.D. Gillmore, H.J. Lachmann, C. Whelan, P.N. Hawkins, L. Obici, P. Westermark, G. Grateau, and A.D. Wechalekar. 2014. Online registry for mutations in hereditary amyloidosis including nomenclature recommendations. *Human mutation*. 35:E2403-2412.
- Sanchorawala, V. 2006. Light-chain (AL) amyloidosis: diagnosis and treatment. *Clinical journal of the American Society of Nephrology : CJASN*. 1:1331-1341.
- Sasaki, S., H. Warita, T. Murakami, N. Shibata, T. Komori, K. Abe, M. Kobayashi, and M. Iwata. 2005. Ultrastructural study of aggregates in the spinal cord of transgenic mice with a G93A mutant SOD1 gene. *Acta neuropathologica*. 109:247-255.
- Sattianayagam, P.T., S.D. Gibbs, D. Rowczenio, J.H. Pinney, A.D. Wechalekar, J.A. Gilbertson, P.N. Hawkins, H.J. Lachmann, and J.D. Gillmore. 2012. Hereditary lysozyme amyloidosis -- phenotypic heterogeneity and the role of solid organ transplantation. *Journal of internal medicine*. 272:36-44.
- Scarpioni, R., M. Ricardi, V. Albertazzi, S. De Amicis, F. Rastelli, and L. Zerbini. 2016. Dialysis-related amyloidosis: challenges and solutions. *International journal of nephrology and renovascular disease*. 9:319-328.
- Scherzinger, E., R. Lurz, M. Turmaine, L. Mangiarini, B. Hollenbach, R. Hasenbank, G.P. Bates, S.W. Davies, H. Lehrach, and E.E. Wanker. 1997. Huntingtin-encoded polyglutamine expansions form amyloid-like protein aggregates in vitro and in vivo. *Cell*. 90:549-558.
- Schlote, W., J.W. Boellaard, F. Schumm, and M. Stohr. 1980. Gerstmann-Straussler-Scheinker's disease. Electron-microscopic observations on a brain biopsy. *Acta neuropathologica*. 52:203-211.

- Schott, H.J., and H. Holzmann. 1965. [Detection of amyloid deposits in mycosis fungoides]. *Archiv fur klinische und experimentelle Dermatologie*. 222:632-641.
- Sethi, S., J.D. Theis, S.M. Shiller, C.C. Nast, D. Harrison, H.G. Rennke, J.A. Vrana, and A. Dogan. 2012. Medullary amyloidosis associated with apolipoprotein A-IV deposition. *Kidney international*. 81:201-206.
- Shinoda, K., H. Taki, K. Obayashi, Y. Ando, A. Watanabe, A. Komiya, H. Fuse, K. Tsuneyama, and K. Tobe. 2015. Wild-type ATTR amyloidosis of the ureter in a 56-year-old woman with rheumatoid arthritis and Sjogren's syndrome. *International journal of clinical and experimental pathology*. 8:8624-8627.
- Shoji, M., S. Hirai, H. Yamaguchi, Y. Harigaya, K. Ishiguro, and E. Matsubara. 1991. Alpha 1-antichymotrypsin is present in diffuse senile plaques. A comparative study of beta-protein and alpha 1-antichymotrypsin immunostaining in the Alzheimer brain. *The American journal of pathology*. 138:247-257.
- Shorvon, P.J. 1977. Amyloidosis and inflammatory bowel disease. *The American journal of digestive diseases*. 22:209-213.
- Simon, A., C. Dode, J.W. van der Meer, and J.P. Drenth. 2001. Familial periodic fever and amyloidosis due to a new mutation in the TNFRSF1A gene. *The American journal of medicine*. 110:313-316.
- Sipe, J.D., M.D. Benson, J.N. Buxbaum, S. Ikeda, G. Merlini, M.J. Saraiva, and P. Westermark. 2014. Nomenclature 2014: Amyloid fibril proteins and clinical classification of the amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 21:221-224.
- Sipe, J.D., M.D. Benson, J.N. Buxbaum, S. Ikeda, G. Merlini, M.J. Saraiva, P. Westermark, and A. Nomenclature Committee of the International Society of. 2012. Amyloid fibril protein nomenclature: 2012 recommendations from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 19:167-170.
- Sipe, J.D., M.D. Benson, J.N. Buxbaum, S.I. Ikeda, G. Merlini, M.J. Saraiva, and P. Westermark. 2016. Amyloid fibril proteins and amyloidosis: chemical identification and clinical classification International Society of Amyloidosis 2016 Nomenclature Guidelines. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 23:209-213.
- Speight, E.L., D.S. Milne, and C.M. Lawrence. 1993. Secondary localized cutaneous amyloid in Bowen's disease. *Clinical and experimental dermatology*. 18:286-288.
- Spillantini, M.G., R.A. Crowther, R. Jakes, M. Hasegawa, and M. Goedert. 1998. alpha-Synuclein in filamentous inclusions of Lewy bodies from Parkinson's disease and dementia with lewy bodies. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 95:6469-6473.
- Spuler, S., M. Carl, J. Zabojszcza, V. Straub, K. Bushby, S.A. Moore, S. Bähring, K. Wenzel, U. Vinkemeier, and C. Rocken. 2008. Dysferlin-deficient muscular dystrophy features amyloidosis. *Annals of neurology*. 63:323-328.

- Stangou, A.J., N.R. Banner, B.M. Hendry, M. Rela, B. Portmann, J. Wendon, M. Monaghan, P. Maccarthy, M. Buxton-Thomas, C.J. Mathias, J.J. Liepnieks, J. O'Grady, N.D. Heaton, and M.D. Benson. 2010. Hereditary fibrinogen A alpha-chain amyloidosis: phenotypic characterization of a systemic disease and the role of liver transplantation. *Blood*. 115:2998-3007.
- Storkel, S., H.M. Schneider, H. Muntefering, and S. Kashiwagi. 1983. Iatrogenic, insulin-dependent, local amyloidosis. *Laboratory investigation; a journal of technical methods and pathology*. 48:108-111.
- Sunde, M., and C. Blake. 1997. The structure of amyloid fibrils by electron microscopy and X-ray diffraction. *Advances in protein chemistry*. 50:123-159.
- Takacs, L., P. Boross, J. Tozser, L. Modis, Jr., G. Toth, and A. Berta. 1998. Transforming growth factor-beta induced protein, betaIG-H3, is present in degraded form and altered localization in lattice corneal dystrophy type I. *Experimental eye research*. 66:739-745.
- Takeuchi, S., M. Iwata, M. Ogawa, A. Nagata, M. Tano, and T. Yokoi. 1996. [Amyloidosis secondary to bronchiectasis]. *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai zasshi*. 34:601-604.
- Teilum, G. 1964. Amyloidosis Secondary to Agammaglobulinaemia. *The Journal of pathology and bacteriology*. 88:317-320.
- Thompson, R., and V. Straub. 2016. Limb-girdle muscular dystrophies - international collaborations for translational research. *Nature reviews. Neurology*. 12:294-309.
- Toribio, J., and P.A. Quinones. 1974. Hereditary hypotrichosis simplex of the scalp. Evidence for autosomal dominant inheritance. *The British journal of dermatology*. 91:687-696.
- Tschang, T.P. 1976. Nodular malignant lymphoma and amyloidosis. A case report. *Cancer*. 38:2192-2196.
- Tsiolaki, P.L., N.N. Louros, A.A. Zompra, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2017a. Unraveling the aggregation propensity of human insulin C-peptide. *Biopolymers*. 108.
- Tsiolaki, P.L., G.I. Nasi, F.A. Baltoumas, N.N. Louros, V. Magafa, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2018. alphaCGRP, another amyloidogenic member of the CGRP family. *Journal of structural biology*. 203:27-36.
- Tsiolaki, P.L., K.C. Nastou, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2017b. Mining databases for protein aggregation: a review. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 24:143-152.
- Tsiolaki, P.L., K.C. Nastou, N.N. Louros, S.J. Hamodrakas, and V.A. Iconomidou. 2017c. Exploring Amyloidogenicity of Clusterin: A Structural and Bioinformatics Analysis. *Advances in experimental medicine and biology*. 989:93-107.
- Uchihara, T., K. Ikeda, and K. Tsuchiya. 2003. Pick body disease and Pick syndrome. *Neuropathology : official journal of the Japanese Society of Neuropathology*. 23:318-326.
- Uemichi, T., J.J. Liepnieks, and M.D. Benson. 1994. Hereditary renal amyloidosis with a novel variant fibrinogen. *The Journal of clinical investigation*. 93:731-736.
- Valleix, S., J.D. Gillmore, F. Bridoux, P.P. Mangione, A. Dogan, B. Nedelec, M. Boimard, G. Touchard, J.M. Goujon, C. Lacombe, P. Lozeron, D. Adams, C.

- Lacroix, T. Maisonobe, V. Plante-Bordeneuve, J.A. Vrana, J.D. Theis, S. Giorgetti, R. Porcari, S. Ricagno, M. Bolognesi, M. Stoppini, M. Delpech, M.B. Pepys, P.N. Hawkins, and V. Bellotti. 2012. Hereditary systemic amyloidosis due to Asp76Asn variant beta2-microglobulin. *The New England journal of medicine*. 366:2276-2283.
- Valleix, S., G. Verona, N. Jourde-Chiche, B. Nedelec, P.P. Mangione, F. Bridoux, A. Mange, A. Dogan, J.M. Goujon, M. Lhomme, C. Dauteuille, M. Chabert, R. Porcari, C.A. Waudby, A. Relini, P.J. Talmud, O. Kovrov, G. Olivecrona, M. Stoppini, J. Christodoulou, P.N. Hawkins, G. Grateau, M. Delpech, A. Kontush, J.D. Gillmore, A.D. Kalopissis, and V. Bellotti. 2016. D25V apolipoprotein C-III variant causes dominant hereditary systemic amyloidosis and confers cardiovascular protective lipoprotein profile. *Nature communications*. 7:10353.
- van Duinen, S.G., E.M. Castano, F. Prelli, G.T. Bots, W. Luyendijk, and B. Frangione. 1987. Hereditary cerebral hemorrhage with amyloidosis in patients of Dutch origin is related to Alzheimer disease. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 84:5991-5994.
- Varadi, M., G. De Baets, W.F. Vranken, P. Tompa, and R. Pancsa. 2018. AmyPro: a database of proteins with validated amyloidogenic regions. *Nucleic acids research*. 46:D387-D392.
- Vidal, R., B. Frangione, A. Rostagno, S. Mead, T. Revesz, G. Plant, and J. Ghiso. 1999. A stop-codon mutation in the BRI gene associated with familial British dementia. *Nature*. 399:776-781.
- Vidal, R., T. Revesz, A. Rostagno, E. Kim, J.L. Holton, T. Bek, M. Bojsen-Moller, H. Braendgaard, G. Plant, J. Ghiso, and B. Frangione. 2000. A decamer duplication in the 3' region of the BRI gene originates an amyloid peptide that is associated with dementia in a Danish kindred. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 97:4920-4925.
- Vilaseca, J., J. Cuevas, M. Fresno, J. Tor, J. Guardia, and R. Barcardi. 1981. Systemic amyloidosis in cystic fibrosis. *American journal of diseases of children*. 135:667.
- Weidner, T., T. Illing, and P. Elsner. 2017. Primary Localized Cutaneous Amyloidosis: A Systematic Treatment Review. *American journal of clinical dermatology*. 18:629-642.
- Westermarck, G.T., M. Fandrich, and P. Westermarck. 2015. AA amyloidosis: pathogenesis and targeted therapy. *Annual review of pathology*. 10:321-344.
- Westermarck, G.T., and P. Westermarck. 2009. Serum amyloid A and protein AA: molecular mechanisms of a transmissible amyloidosis. *FEBS letters*. 583:2685-2690.
- Westermarck, P. 2012. Localized AL amyloidosis: a suicidal neoplasm? *Upsala journal of medical sciences*. 117:244-250.
- Westermarck, P., M.D. Benson, J.N. Buxbaum, A.S. Cohen, B. Frangione, S. Ikeda, C.L. Masters, G. Merlini, M.J. Saraiva, and J.D. Sipe. 2007. A primer of amyloid nomenclature. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 14:179-183.

- Westermarck, P., M.D. Benson, J.N. Buxbaum, A.S. Cohen, B. Frangione, S. Ikeda, C.L. Masters, G. Merlini, M.J. Saraiva, J.D. Sipe, and A. Nomenclature Committee of the International Society of. 2005. Amyloid: toward terminology clarification. Report from the Nomenclature Committee of the International Society of Amyloidosis. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 12:1-4.
- Westermarck, P., J. Bergstrom, A. Solomon, C. Murphy, and K. Sletten. 2003. Transthyretin-derived senile systemic amyloidosis: clinicopathologic and structural considerations. *Amyloid : the international journal of experimental and clinical investigation : the official journal of the International Society of Amyloidosis*. 10 Suppl 1:48-54.
- Westermarck, P., L. Eriksson, U. Engstrom, S. Enestrom, and K. Sletten. 1997. Prolactin-derived amyloid in the aging pituitary gland. *The American journal of pathology*. 150:67-73.
- Westermarck, P., and K. Sletten. 1982. A serum AA-like protein as a common constituent of secondary amyloid fibrils. *Clinical and experimental immunology*. 49:725-731.
- Westermarck, P., K. Sletten, B. Johansson, and G.G. Cornwell, 3rd. 1990. Fibril in senile systemic amyloidosis is derived from normal transthyretin. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 87:2843-2845.
- Westermarck, P., C. Wernstedt, T.D. O'Brien, D.W. Hayden, and K.H. Johnson. 1987. Islet amyloid in type 2 human diabetes mellitus and adult diabetic cats contains a novel putative polypeptide hormone. *The American journal of pathology*. 127:414-417.
- WHO. 1992. International classification of diseases and related health problems, 10th revision. *Geneva: World Health Organization*.
- Yeoman, W., and J.V. Wilson. 1947. Rheumatoid arthritis and amyloid disease; report of a case. *British medical journal*. 2:483-485.
- Yorioka, N., Y. Taniguchi, S. Okushin, D. Amimoto, K. Kataoka, and T. Taguchi. 1999. Classic polyarteritis nodosa associated with renal amyloidosis. *Nephron*. 82:93-94.
- Zhu, L.C., G.S. Sidhu, H.T. Yee, N.D. Cassai, D.S. Goldfarb, and R.L. Wiczorek. 2004. AA-type amyloidosis associated with non-Hodgkin's lymphoma: a case report. *Human pathology*. 35:1041-1044.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

```
CREATE DATABASE AMYCO;
USE AMYCO;

-- table database links (dblinks)
CREATE TABLE IF NOT EXISTS DBLINKS (
    DATAB_ID INT NOT NULL,
    ABBREVIATION VARCHAR(255) NOT NULL UNIQUE,
    WEBLINK VARCHAR(255) NOT NULL,
    PRIMARY KEY (DATAB_ID));

-- table disease
CREATE TABLE IF NOT EXISTS DISEASE (
    DISEASE_ID INT NOT NULL,
    DISEASE_NAME VARCHAR(255) NOT NULL,
    DISEASE_DESCRIPTION LONGTEXT,
    DISEASE_TYPE VARCHAR(255) NOT NULL,
    DISEASE_ASSOCIATION VARCHAR(255) NOT NULL,
    DISEASE_TISSUE LONGTEXT,
    ISA_NAME VARCHAR(255),
    PRIMARY KEY (DISEASE_ID));

-- table alternative names
CREATE TABLE IF NOT EXISTS ALTERNATIVE_NAMES (
    ID INT NOT NULL,
    DIS_ID INT NOT NULL,
    ALTERNATIVE_NAME TEXT NOT NULL,
    PRIMARY KEY (ID),
    FOREIGN KEY (DIS_ID) REFERENCES DISEASE (DISEASE_ID));

-- table protein
CREATE TABLE IF NOT EXISTS PROTEIN (
    PROTEIN_ID INT NOT NULL,
    AC VARCHAR(20) NOT NULL UNIQUE,
    UNIPROT_ID VARCHAR(20) NOT NULL UNIQUE,
    PRIMARY_NAME TEXT NOT NULL,
    SIPE_NAME VARCHAR(20),
    PROTEIN_NAMES TEXT,
    SEQ_LENGTH INT NOT NULL,
    GENENAME TEXT NOT NULL,
    P_SEQUENCE MEDIUMTEXT NOT NULL,
    P_FUNCTION LONGTEXT,
    PRIMARY KEY (PROTEIN_ID));

-- table protein to disease
CREATE TABLE IF NOT EXISTS PROTEIN_TO_DISEASE (
    ID INT NOT NULL,
    DIS_ID INT NOT NULL,
    PR_ID INT NOT NULL,
    RELATIONSHIP TEXT NOT NULL,
    PUBMED_ID VARCHAR(20),
    AMYPRO_ID VARCHAR(20),
    PRIMARY KEY (ID),
    FOREIGN KEY (DIS_ID) REFERENCES DISEASE (DISEASE_ID),
    FOREIGN KEY (PR_ID) REFERENCES PROTEIN (PROTEIN_ID));
```

```

-- table mapping diseases 2 to 1
CREATE TABLE IF NOT EXISTS MAPPING_2_TO_1 (
  ID INT NOT NULL,
  D_FROM INT NOT NULL,
  D_TO INT NOT NULL,
  PRIMARY KEY (ID),
  FOREIGN KEY (D_FROM) REFERENCES DISEASE(DISEASE_ID),
  FOREIGN KEY (D_TO) REFERENCES DISEASE(DISEASE_ID);

-- table crossreferences
CREATE TABLE IF NOT EXISTS CROSSREFERENCES (
  ID INT NOT NULL,
  DIS_ID INT NOT NULL,
  DATAB_ID INT NOT NULL,
  CROSSREF_ID VARCHAR(20),
  PRIMARY KEY (ID),
  FOREIGN KEY (DIS_ID) REFERENCES DISEASE(DISEASE_ID),
  FOREIGN KEY (DATAB_ID) REFERENCES DBLINKS(DATAB_ID);

-- εισαγωγή δεδομένων από αρχεία στους πίνακες

LOAD DATA LOCAL INFILE 'dblink.txt'
INTO TABLE AMYCO.DBLINKS;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'disease2.txt'
INTO TABLE AMYCO.DISEASE;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'alternatives.txt'
INTO TABLE AMYCO.ALTERNATIVE_NAMES;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'proteins.txt'
INTO TABLE AMYCO.PROTEIN;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'cross.txt'
INTO TABLE AMYCO.CROSSREFERENCES;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'prot2dis.txt'
INTO TABLE AMYCO.PROTEIN_TO_DISEASE;

LOAD DATA LOCAL INFILE 'map.txt'
INTO TABLE AMYCO.MAPPING_2_TO_1;

```

Η βάση δεδομένων βρίσκεται διαθέσιμη για τοπική εγκατάσταση στον σύνδεσμο

<http://83.212.109.111:8082/assets/AmyCo.zip>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

Συμμετοχή σε Διεθνές Συνέδριο

AmyCo: the Collection of Amyloidoses and diseases related with amyloid deposition

**Georgia I. Nasi[#], Katerina C. Nastou[#], Paraskevi L. Tsiolaki, Zoi I. Litou,
Stavros J. Hamodrakas and Vassiliki A. Iconomidou***

Section of Cell Biology and Biophysics, Department of Biology, School of Sciences,
National and Kapodistrian University of Athens, Panepistimiopolis, Athens 15701, Greece

[#]Equally contributing authors

*Correspondence to: veconom@biol.uoa.gr

Amyloid fibrils are insoluble, highly ordered fibrillar aggregates, which are formed when soluble proteins misfold abnormally and affect various organs and tissues. The deposition of amyloid fibrils have been linked to the development of a broad class of diseases, called amyloidoses. Impressively, amyloid fibril deposition has been also recorded as the major and/or minor complication in a number of pathological conditions, including well-known neurodegenerative or endocrine diseases. However, it still remains unclear whether amyloid deposition is the cause or the consequence of these diseases. In an effort to assemble and categorize the remarkably heterogeneous group of diseases, originating from the deposition of amyloid fibrils, we created AmyCo. This database provides a uniform access to data recorded in heterogeneous literature sources and classifies 63 diseases into three distinct categories, namely 1) amyloidoses, 2) clinical conditions related to amyloid deposition and 3) clinical conditions associated with amyloidosis. AmyCo entries are supplemented with detailed annotation and linked to ICD-10, MeSH, OMIM, PubMed, AmyPRO and UniProtKB databases, in order to provide an overview of each disease. To our knowledge, AmyCo is currently the largest repository for diseases related with amyloid deposition. The AmyCo web interface is available at <http://bioinformatics.biol.uoa.gr/amyco>.

Keywords: amyloid fibrils, amyloidosis, amyloid deposition, database

Theme: Proteins

