

Получение поликлональных антител к AL-каппа легкой цепи амилоидного белка

З.В. Гиоева¹, К. Рёкен²

¹ ГБОУ ВПО Северо-Осетинская государственная медицинская академия Минздрава России, Владикавказ, Россия

² Институт патологии университета имени Кристиана Альбрехта, Киль, Германия

Введение. Классификация амилоидозов основана на белке-предшественнике, который образует амилоидные фибриллы, и распределении амилоидного отложения – системном или локализованном. Наиболее частой формой системного амилоидоза является AL-амилоидоз, при котором амилоидогенный белок состоит из полноразмерных лямбда или каппа легких цепей иммуноглобулина либо их фрагментов. В отличие от других типов амилоидоза AL-амилоидоз трудно классифицировать иммуногистохимическим методом, так как каждый пациент с этим заболеванием обладает индивидуальной последовательностью аминокислот в варибельном регионе легких цепей и использование стандартного набора антител не всегда дает достоверный результат. Цель работы – получение поликлональных антител к пептидным эпитопам варибельного и константного регионов каппа легких цепей амилоидного белка.

Материалы и методы. Информационный поиск и анализ пяти субклассов амилоидогенных каппа легких цепей иммуноглобулина был проведен с использованием базы данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, США) и сведений литературы. Найденные аминокислотные последовательности обрабатывали в программе Tcoffe Regular. Вторичную структуру белка анализировали по методу J.M. Parker et al. (1986) с использованием программного обеспечения Peptide Companion software (CoshiSoft/PeptiSearch, США). После выбора аминокислотных последовательностей проводили синтез двух полипептидов и их очистку методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (HPLC). Для получения поликлональных пептидных антител кроликов новозеландской породы иммунизировали синтетическими пептидами по стандартизированному протоколу (Pineda Antibody-Service, Германия). Сыворотку крови для исследования брали на 60-й и 100-й дни после начала иммунизации, ее эффективность тестировали методом дот-блоттинга. Фракцию IgG выделяли методом аффинной хроматографии на колонке Hi Trap Protein G HP (Amersham Biosciences AB, Германия).

Результаты. Анализ 112 аминокислотных последовательностей каппа легких цепей показал, что самым распространенным является субкласс I (87 наблюдений), использованный для составления гипотетической аминокислотной цепи. Первый антигенный эпитоп был выбран из наиболее часто встречающихся аминокислотных остатков варибельного региона гипотетической цепи и соответствовал аминокислотным позициям 3–17 (QMTQSPSSLSASVGD). Константный регион у всех пяти субклассов был одинаковым, и в качестве второго эпитопа использовали участок, соответствующий аминокислотным позициям 116–130 (FIFPPSDEQLKSGTA). Синтезированные пептиды NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ и NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ были очищены методом HPLC (до 86% и 89%, соответственно) и применены для иммунизации. Успешность ее была доказана методом дот-блоттинга, с использованием синтезированных пептидов в качестве позитивного контроля. Выделенные из сыворотки крови IgG антитела давали положительную реакцию с амилоидом во всех случаях AL-каппа амилоидоза и отрицательную – при AL-лямбда, AA- и транстретиновом амилоидозе.

Заключение. Нами получены четыре новых поликлональных антитела, направленных к полипептидам NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ (AK1 и AK2) и NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ (AK3 и AK4) варибельного и константного регионов каппа легкой цепи иммуноглобулина. Данные антитела могут быть рекомендованы для иммуногистохимического типирования амилоидоза в разных органах и тканях с целью уточнения диагностики AL-каппа амилоидоза.

Ключевые слова: амилоидоз, AL-каппа амилоидоз, антитела, дот-блоттинг, иммуногистохимическое исследование.

Для корреспонденции: Зарина Владиславовна Гиоева. E-mail: gioeva_z@mail.ru

Для цитирования: Гиоева З.В., Рёкен К. Получение поликлональных антител к AL-каппа легкой цепи амилоидного белка. Клини. эксп. морфология. 2019;8(4):63–68. DOI:10.31088/CEM2019.8.4.63-68

Финансирование. Работа выполнена в рамках гранта Германской службы академических обменов (DAAD).

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Статья поступила 10.10.2019. Получена после рецензирования 12.11.2019. Принята в печать 19.11.2019.

Generation of polyclonal antibodies directed against AL-kappa light chain amyloid protein

Z.V. Gioeva¹, C. Röcken²

¹ North Ossetian State Medical Academy of the Ministry of Health of the Russia, Vladikavkaz, Russia

² Institute of Pathology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany

Introduction. Amyloidoses are classified based on the precursor protein that forms amyloid fibrils, and either systemic or localized distribution of amyloid deposition. Light chain (AL) amyloidosis, the most common form of systemic amyloidosis, comprises the full length of immunoglobulin fragments of light chains of kappa or lambda isotype. In contrast to other amyloid deposits, AL amyloidosis is considered as the most difficult one for classification by immunohistochemistry analysis, since every patient seems to have individual amino acid sites in the variable region. Thus, the use of standard antibody kits will not enable to obtain accurate results in all cases. The aim of this study was to obtain polyclonal antibodies to peptide epitopes of the variable and constant regions of kappa light chains of the amyloid protein.

Material and methods. Using the Database of the National Center for Biotechnology Information (NCBI) and the data from scientific publications, we conducted a search and analysis of five classes of amyloidogenic kappa light chains. The Tcoffe Regular program was used for processing all amino acid chains. Protein secondary structure was determined according to the method described by Parker (1986), using the Peptide Companion software (CoshiSoft/PeptiSearch, USA). After the selection of amino acid sequences, two polypeptides were synthesized and isolated by high performance liquid chromatography (HPLC). To obtain polyclonal peptide antibodies, New Zealand rabbits were immunized with synthetic peptides according to a standardized protocol (Pineda Antibody-Service, Germany). Blood serum for the study was taken on day 60 and day 100 after the start of immunization. Immunization success was tested by dot-blotting method. The IgG fraction was isolated by affinity chromatography on a Hi Trap Protein G HP column (Amersham Biosciences AB, Germany).

Results. Analysis of the 112 amino acid sequences of kappa light chains showed the subclass I to be the most common finding (87 cases). Therefore, it was selected for composing a hypothetical amino acid chain.

The first antigenic epitope was selected from the most common amino acid residues of the variable region in the hypothetical chain and it corresponded to amino acid positions 3–17 (QMTQSPSSLSASVGD). The constant region in all five subclasses was the same. As the second epitope, a section of the constant region was selected which corresponded to amino acid positions 116–130 (FIFPPSDEQLKSGTA). The synthesized peptides NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ and NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ were purified by high-performance liquid chromatography (HPLC) technique with the achieved purity of 86% and 89%, respectively and used for immunization. Its success was tested by dot-blotting method using the synthesized peptides as a positive control.

IgG antibodies isolated from blood serum showed positive amyloid reaction in all cases of AL-kappa amyloidosis and negative, in AL-lambda, AA- and transthyretin amyloidosis.

Conclusion. As a result, we obtained four new polyclonal antibodies directed against NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ (AK1 and AK2) and NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ (AK3 and AK4) polypeptides of the variable and constant regions of the immunoglobulin kappa light chain. These antibodies can be recommended for immunohistochemical typing of amyloidosis in different organs and tissues in order to clarify the diagnosis of AL-kappa amyloidosis.

Keywords: amyloidosis, AL-kappa amyloidosis, antibodies, dot-blotting, immunohistochemistry.

Corresponding author: Zarina V. Gioeva. E-mail: gioeva_z@mail.ru

For citation: Gioeva Z.V., Röcken K. Generation of polyclonal antibodies directed against AL-kappa light chain amyloid protein. Clin. exp. morphology. 2019;8(4):63–68 (in Russ.) DOI:10.31088/CEM2019.8.4.63-68

Funding. This project was supported by grant of the Deutscher Akademischer Austauschdienst (DAAD).

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

Received 10.10.2019. **Received in revised forms** 12.11.2019. **Accepted** 19.11.2019.

Введение

Амилоидоз легких цепей (AL-амилоидоз) является наиболее частой формой системного амилоидоза и относится к группе болезней отложения моноклонального иммуноглобулина. На долю AL-амилоидоза приходится около 70% всех случаев системного амилоидоза [1–3].

Классификация амилоидозов основана на белке-предшественнике, который образует амилоидные фиб-

риллы, и распределении амилоидного отложения – системном или локализованном. Каждая отдельная форма амилоидоза характеризуется химической идентичностью амилоидного белка, который откладывается во внеклеточных пространствах тканей и органов, в результате чего развиваются атрофия и склероз органов. К настоящему времени идентифицировано 36 белков амилоида [4]. Для точной диагностики форм амилоид-

доза и выбора тактики лечения необходима идентификация амилоидного компонента [5].

Амилоидогенный белок при AL-амилоидозе представляет собой свободную полноразмерную легкую цепь IgG или ее фрагменты, которые синтезируются моноклональной популяцией плазматических клеток, тогда как в норме эти клетки продуцируют молекулы иммуноглобулина IgG, IgM или IgA.

Легкая цепь иммуноглобулина состоит из N-концевого переменного домена и C-концевого константного домена. Источником изменчивости аминокислотных последовательностей в молекулах иммуноглобулина является комбинаторика переменных генов (V) и генов соединения (J), что позволяет генерировать по меньшей мере 3000 разных последовательностей легких цепей. В формировании переменного домена легкой цепи участвуют 40 генов каппа и 33 гена лямбда, а также 5 генов соединения каппа (JK) и 4 гена соединения лямбда (JL), что увеличивает изменчивость белка. Кроме того, соматические мутации, повышающие сродство антитела к антигену, также вызывают изменения аминокислотных последовательностей. В норме плазматические клетки чаще продуцируют легкие цепи изотипа каппа, но при AL-амилоидозе преобладает продукция изотипа лямбда в соотношении лямбда/каппа 3:1 [6]. Преимущественно встречаются I и IV субклассы лямбда цепей и I, III, IV субклассы каппа цепей иммуноглобулинов, что позволяет считать их наиболее амилоидогенными.

Таким образом, каждый пациент с AL-амилоидозом обладает уникальной амилоидогенной белковой последовательностью, обусловленной комбинацией разных генов и различными соматическими мутациями белков и отдельных аминокислот, что чрезвычайно осложняет иммуногистохимическое типирование амилоидоза.

Ценными реагентами для распознавания пептидов и белков в биологических образцах являются пептидные антитела [7]. Они нашли широкое применение в разных областях клинической лабораторной диагностики различных заболеваний, включая AL-амилоидоз. Использование пептидных антител, направленных на уникальные последовательности легкой цепи, позволяет идентифицировать лямбда или каппа цепи с помощью иммуногистохимического исследования [8]. Получение диагностически значимых пептидных антител прежде всего зависит от адекватного выбора пептидов и скрининга антител. Объективные проблемы получения пептидных антител – невозможность предсказать, будут ли они распознавать нативный белок из-за конформационных/структурных различий между синтетическими пептидами и пептидными эпитопами в нативном белке и будет ли антитело распознавать свою мишень в образцах тканей после рутинной подготовки к морфологическому исследованию [7].

С целью улучшения иммуногистохимической диагностики AL-амилоидоза и предотвращения ошибок в его типировании целесообразно расширение панели

антител, направленных к переменному и константному регионам каппа легких цепей, которые могут быть получены с помощью использования синтетических полипептидов в качестве иммуногена.

Целью настоящего исследования было получение поликлональных антител к пептидным эпитомам переменного и константного регионов каппа легких цепей амилоидного белка.

Материалы и методы

Выбор антигенных эпитопов основывался на анализе частоты встречаемости аминокислотных цепей по базе данных Национального центра биотехнологической информации (NCBI, США) и сведений литературы, соответствующих критериям поиска «каппа легкие цепи» и «амилоид». Все найденные аминокислотные последовательности были обработаны в программе TCoffe Regular, для прогнозирования их антигенности, вторичную структуру полипептидов анализировали по методике Паркера [9] с использованием программного обеспечения Peptide Companion software (CoshiSoft/PeptiSearch, США). После выбора аминокислотных последовательностей проводили синтез полипептидов с последующей очисткой методом высокоэффективной жидкостной хроматографии.

Для получения поликлональных пептидных антител использовали четырех кроликов новозеландской породы в возрасте 3–4 месяцев. Содержание и манипуляции с животными проводили с соблюдением требований Европейской конвенции «О защите позвоночных животных, используемых для экспериментальных или других научных целей» (Страсбург, 1986). Кроликов иммунизировали полипептидами по базовому протоколу компании Pineda Antibody-Service (Германия): иммунизация внутривенным введением полного адьюванта Фрейнда, подкожное введение антигена на 20-й, 30-й, 40-й дни, бустерные инъекции на 61-й, 75-й, 91-й дни.

Забор крови из ушной вены проводили на 60-й и 100-й день после начала иммунизации.

Иммунный ответ на синтезированные полипептиды тестировали на 60-й день методом дот-блоттинга. На нитроцеллюлозную мембрану (Hybond-ECL, Amersham Bioscience, Германия) наносили 5 мкг антигена, используемого для иммунизации кроликов, и высушивали при комнатной температуре 30 минут. Неспецифическое связывание блокировали 3% альбумином бычьей сыворотки в Трис-буфере в течение следующих 30 минут. Затем на нитроцеллюлозу наносили на 30 минут преиммунную сыворотку, сыворотку иммунизированных животных либо инкубировали без источника антител. В качестве вторичных антител использовали конъюгированные с щелочной фосфатазой козы антитела против иммуноглобулинов кролика (goat-anti-rabbit antibody, ДАКО, Дания). Между этапами проводили промывание нитроцеллюлозы Трис-буфером. Иммунную реакцию визуализировали с помощью субстрата NBT/BCIP (p-nitroblue tetrazolium chloride/5-bromo-4-

chloro-3-indolyl phosphate Pierce Biotechnology, Германия). Фракцию IgG из сыворотки выделяли методом аффинной хроматографии на колонке Hi Trap Protein G HP (Amersham Biosciences AB, Германия).

Результаты

Нами был проведен анализ 112 аминокислотных последовательностей у пациентов с AL-каппа амилоидозом. В базе данных NCBI они подразделены на пять субклассов. Субкласс I составил 87 аминокислотных цепей, субкласс II – три цепи, в субклассах III и IV найдено по 11 цепей, в субклассе V – лишь одна цепь. Для выбора участков антигенных эпитопов нами был выбран субкласс I, так как он является самым распространенным [10–16]. В дальнейшем все аминокислотные последовательности были обработаны в программе TCoffe Regular. На основании полученных данных из наиболее часто встречающихся аминокислотных остатков составлена гипотетическая аминокислотная последовательность, представленная в вариабельном и константном регионах каппа легких цепей.

Первый антигенный эпитоп выбран из вариабельного региона гипотетической цепи и соответствовал аминокислотным позициям 3–17 (QMTQSPSSLSASVGD). Проанализировав константный регион всех пяти субклассов аминокислотных цепей, мы обнаружили, что во всех 112 случаях он одинаков. В качестве второго эпитопа из данного региона был выбран участок, соответствующий аминокислотным позициям 116–130 (FIFPPSDEQLKSGTA).

После определения оптимальной последовательности проведен синтез пептидов (Pineda Antibody-Service, Германия) Peptid hkLKP-1 (аминокислотная последовательность вариабельного региона) и Peptid hkLKP-4 (аминокислотная последовательность константного региона) с последующим выделением методом высокоэффективной жидкостной хроматографии до чистоты 86% и 89%, соответственно.

Для получения поликлональных антител два кролика были иммунизированы полипептидом NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂, а два других – полипептидом NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂.

Иммунный ответ оценивали методом дот-блоттинга, в качестве позитивного контроля использовали синтезированные пептиды Peptid hkLKP-1 (аминокислотная последовательность вариабельного региона) и Peptid hkLKP-4 (аминокислотная последовательность константного региона).

Иммуноу сыворотку наносили на нитроцеллюлозную мембрану в концентрациях 1:100, 1:500, 1:1000, а вторичное антитело – в концентрации 1:1000. Положительная иммунная реакция отмечалась в точках, где антиген был нанесен в сочетании с первичным и вторичным антителами. Отрицательная иммунная реакция выявлена при инкубировании антигена с преиммунной сывороткой, инкубировании первичного антитела в сочетании со вторичным антителом, нанесении только

первичного антитела и нанесении только вторичного антитела. В результате инкубирования антигена в сочетании со вторичным антителом также отмечена отрицательная реакция (рис. 1).

Интенсивность положительной реакции после 60-дневной иммунизации была недостаточно высокой, поэтому иммунизацию продолжили до 100 дней, после чего из каждой сыворотки выделили фракцию IgG. В результате мы получили четыре новых поликлональных антитела: два направленных к полипептиду NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ (AK1

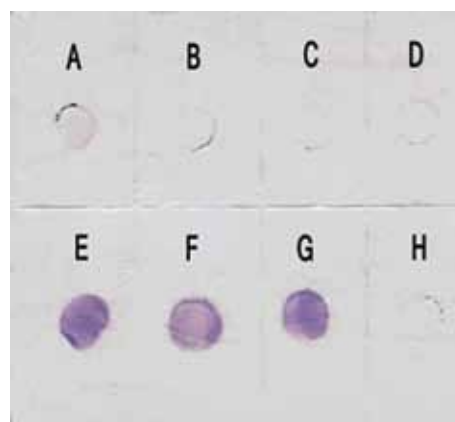


Рис. 1. Оценка эффективности иммунизации методом дот-блоттинга на примере антитела anti-AK3.

Положительная иммунная реакция отмечалась только в точках нанесения антигена в сочетании с первичным и вторичным антителами. А – инкубирование антигена с преиммунной сывороткой (1:100), В – инкубирование первичного антитела (1:100) в сочетании с вторичным антителом (1:1000), С – нанесение только первичного антитела (1:100), D – нанесение только вторичного антитела (1:1000), E – инкубирование антигена в сочетании с первичным антителом (1:100) и вторичным антителом (1:1000), F – инкубирование антигена в сочетании с первичным антителом (1:500) и вторичным антителом (1:1000), G – инкубирование антигена в сочетании с первичным антителом (1:1000) и вторичным антителом (1:1000), H – инкубирование антигена в сочетании с вторичным антителом (1:1000)

Fig. 1. Evaluation of the immunization efficiency by dot blot assay with anti-AK3 antibody (used for testing). Positive immune response was found only in the antigen application spots in combination with primary and secondary antibodies. A – antigen incubation with pre-immune serum (1:100), B – primary antibody incubation (1:100) in combination with secondary antibody (1:1000), C – application of a primary antibody only (1:100), D – application of a secondary antibody only (1:1000), E – antigen incubation in combination with primary antibody (1:100) and secondary antibody (1:1000), F – antigen incubation in combination with primary antibody (1:500) and secondary antibody (1:1000), G – antigen incubation in combination with primary antibody (1:1000) and secondary antibody (1:1000), H – antigen incubation in combination with secondary antibody (1:1000)

и АК2) и два направленных к полипептиду NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ (АК3 и АК4).

Имуногистохимическое тестирование специфичности полученных антител было выполнено на биоптатах желудочно-кишечного тракта пациентов с AL-каппа, AL-лямбда, транстретиновым и AA-амилоидозом при помощи LSAB Kit (Dako, Дания) и Super sensitive Link-Label IHC Detection System (BioGenex, США). Материал фиксировали 10% нейтральным формалином и заливали в парафин после рутинной гистологической обработки. Пептидные антитела давали положительную реакцию с амилоидом во всех случаях AL-каппа амилоидоза и отрицательную – при AL-лямбда, AA- и транстретиновом амилоидозе [17]. Оптимальные разведения для антител: АК1 – 1:1500, АК2 – 1:1000, АК3 – 1:3000, АК4 – 1:1000.

Заключение

На основании биоинформационного анализа нами была создана гипотетическая аминокислотная цепь из наиболее часто встречающихся аминокислотных последовательностей у пациентов с AL-каппа амилоидозом и выбраны оптимальные участки каппа легких цепей для получения антител. Синтезированы два пептида: Peptid hkLKP-1 (NH₂-CQMTQSPSSLSASVGD-CONH₂ – аминокислотная последовательность вариабельного региона) и Peptid hkLKP-4 (NH₂-CFIFPPSDEQLKSGTA-CONH₂ – аминокислотная последовательность константного региона), которые использовали как антигены для иммунизации кроликов. Успешность иммунизации подтверждена методом дот-блоттинга. Методом аффинной хроматографии из сывороток была выделена IgG фракция иммуноглобулинов. В результате нами получены четыре новых поликлональных пептидных антитела (АК1, АК2, АК3 и АК4), специфически реагирующих с амилоидным белком пациентов с AL-каппа амилоидозом. Данные антитела могут быть рекомендованы для улучшения иммуногистохимического типирования амилоидоза в разных органах и тканях, так как положительная иммунная реакция с несколькими антителами, направленными к каппа легким цепям амилоида, повышает вероятность точной диагностики AL-каппа амилоидоза.

Вклад авторов

Концепция и дизайн исследования – К. Рёкен.

Сбор и обработка материала – З.В. Гюева.

Написание текста – З.В. Гюева, К. Рёкен.

Редактирование – К. Рёкен.

Author contributions

Conceived the study and designed the experiment – C. Röcken.

Collected the data and performed the analysis – Z.V. Gueva.

Wrote the paper – Z.V. Gueva, C. Röcken.

Edited the manuscript – C. Röcken.

Литература/References

1. *Merlini G.* AL amyloidosis: from molecular mechanisms to targeted therapies. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2017;(1):1–12. <https://doi.org/10.1182/asheducation-2017.1.1>.

2. *Milani P, Merlini G, Palladini G.* Light Chain Amyloidosis. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018022. <https://doi.org/10.4084/MJHID.2018.022>.
3. *Vaxman I, Gertz M.* Recent Advances in the Diagnosis, Risk Stratification, and Management of Systemic Light-Chain Amyloidosis. *Acta Haematol.* 2019;141(2):93–106. doi: 10.1159/000495455.
4. *Benson MD, Buxbaum JN, Eisenberg DS, Merlini G, Saraiva MJM, Sekijima Y et al.* Amyloid nomenclature 2018: recommendations by the International Society of Amyloidosis (ISA) nomenclature committee. *Amyloid.* 2019(Jan);7:1–5. <https://doi.org/10.1080/13506129.2018.1549825>.
5. *Muchtar E, Buadi FK, Dispenzieri A, Gertz MA.* Immunoglobulin light-chain amyloidosis: from basics to new developments in diagnosis, prognosis and therapy. *Acta Haematol.* 2016;135(3):172–90. doi: 10.1159/000443200.
6. *Ramirez-Alvarado M.* Amyloid Formation in Light Chain Amyloidosis. *Curr Top Med Chem.* 2012(Nov 1);12(22):2523–33. <https://doi.org/10.2174/1568026611212220007>
7. *Trier NH, Houen G.* Peptide Antibodies in Clinical Laboratory Diagnostics. *Adv Clin Chem.* 2017;81:43–96. doi: 10.1016/bs.acc.2017.01.002
8. *Hoshii Y, Kiyama M, Cui D, Kawano H, Ishihara T.* Immunohistochemical study of immunoglobulin light chain amyloidosis with antibodies to the immunoglobulin light chain variable region. *Pathol Int.* 2006;56(6):324–30. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1827.2006.01953.x>.
9. *Parker JM, Guo D, Hodges RS.* New hydrophilicity scale derived from high-performance liquid chromatography peptide retention data: correlation of predicted surface residues with antigenicity and X-ray-derived accessible sites. *Biochemistry.* 1986;25:5425–32.
10. *Comenzo RL, Wally J, Kica G et al.* 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. *Brit J Haematol.* 1999;106:744–51.
11. *Liepnieks JJ, Dwulet FE, Benson MD.* Amino acid sequence of a kappa I primary (AL) amyloid protein (AND). *Mol Immunol.* 1990;27:481–5.
12. *Vidal R, Goni F, Stevens F, Aucouturier P, Kumar A, Frangione B, et al.* Somatic mutations of the L12a gene in V-kappa(1) light chain deposition disease: potential effects on aberrant protein conformation and deposition. *Am J Pathol.* 1999;155:2009–17.
13. *Odani S, Komori Y, Gejyo F.* Structural analysis of the amyloidogenic kappa Bence Jones protein (FUR). *Amyloid.* 1999;6:77–88.
14. *Rocca A, Khamlichi AA, Aucouturier P, Noël LH, Denoroy L, Preud'homme JL et al.* Primary structure of a variable region of the V kappa I subgroup (ISE) in light chain deposition disease. *Clin Exp Immunol.* 1993;91:506–9.
15. *Wally J, Kica G, Zhang Y, Ericsson T, Connors LH, Benson MD et al.* Identification of a novel substitution in the constant region of a gene coding for an amyloidogenic kappa E(1) light chain. *Bba-Mol Cell Res.* 1999;1454:49–56.
16. *Prokaeva T, Spencer B, Kaut M, Ozonoff A, Doros G, Connors LH et al.* Soft tissue, joint, and bone manifestations of

AL amyloidosis: clinical presentation, molecular features, and survival. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3858–68.

17. *Гюева З.В., Михалева Л.М.* Клинико-морфологические особенности амилоидоза желудка и двенадцатиперстной кишки. *Журнал анатомии и гистопатологии.* 2019;8(1):39–43. <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43>.

Gioeva ZV, Mikhaleva LM. Specific Clinical and Morphological characteristics of amyloidosis of the stomach and duodenum. 2019;8(1):39–43 (In Russ.). <https://doi.org/10.18499/2225-7357-2019-8-1-39-43>

Информация об авторах

Зарина Владиславовна Гюева – кандидат медицинских наук, доцент кафедры патологической анатомии с судебной медициной СОГМА.

Кристоф Рёкен – доктор медицинских наук, профессор, директор Института патологии Университета им. Кристиана Альбрехта, Киль, Германия.

Author information

Zarina V. Gioeva – Cand. Sci. (Med.), Associate Professor of the Department of pathological anatomy of North Ossetian State Medical Academy. <https://orcid.org/0000-0002-5456-8692>

Christoph Röcken – Dr. Sci. (Med.), Professor, Director of Institute of Pathology, Christian-Albrechts-University, Kiel, Germany. <https://orcid.org/0000-0002-6989-8002>