

Újabb adatok a myositisspecifikus és -asszociált antitestekről juvenilis és felnőttkori myositisekben

Vánca Andrea dr.¹ ■ Dankó Katalin dr.²

Debreceni Egyetem, ¹Népegészségügyi Kar, Fizioterápiás Tanszék,

²Általános Orvostudományi Kar, Klinikai Központ,

Belgyógyászati Intézet, Klinikai Immunológia Tanszék, Debrecen

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák ismeretlen etiológiájú heterogén betegségcsoportot képeznek. Az elmúlt évtizedekben a korai diagnózisnak és az azt követően elkezdett agresszív immunszuppresszív kezelési protokolloknak köszönhetően a betegek túlélési esélyei világszerte javultak. Az elmúlt években az immunológia és molekuláris biológia területén végzett kutatások eredményeként egyre több információ áll rendelkezésre a betegségek patomechanizmusával kapcsolatban. A korábban megalkotott, Peter és Bohan szerinti klinikai tüneteken alapuló kritériumrendszerhez a későbbiekben leírt myositisspecifikus autoantitesteket figyelembe vevő klinikai-serológiai csoportosítás tette lehetővé a betegségfolyás pontosabb prognosztizálását és az immunszuppresszív kezelés várható hatásosságának pontosabb megítélését. A myositisspecifikus antitestek kimutatásával jelentősen nőtt az overlap myositisek közé sorolható betegek száma, ami szükségessé tette az új klinikai-serológiai klasszifikáció kifejlesztését, ami prediktív értékű a társuló overlap jelenségre tekintettel, illetve prognosztikai értékű a terápiára való reagálás és betegségfolyás tekintetében. Ebben az irodalmi összefoglalóban a szerzők célja volt rávilágítani az újonnan felismert autoantigén targetek klinikai és patogenetikai jelentőségére. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(29), 1179–1184.

Kulcsszavak: klinikai immunológia, idiopathiás inflammatorikus myopathiák, myositisspecifikus autoantitestek

New insights of myositis-specific and -associated autoantibodies in juvenile and adult type myositis

Myositis, which means inflammation of the muscles, is a general term used for inflammatory myopathies. Myositis is a rare idiopathic autoimmune disease. It is believed that environmental factors such as virus, bacteria, parasites, direct injuries, drugs side effect can trigger the immune system of genetically susceptible individuals to act against muscle tissues. There are several types of myositis with the same systemic symptoms such as muscle weakness, fatigue, muscle pain and inflammation. These include dermatomyositis, juvenile dermatomyositis, inclusion-body myositis, polymyositis, orbital myositis and myositis ossificans. Juvenile and adult dermatomyositis are chronic, immune-mediated inflammatory myopathies characterized by progressive proximal muscle weakness and typical skin symptoms. The aim of the authors was to compare the symptoms, laboratory and serological findings and disease course in children and adult patients with idiopathic inflammatory myopathy. Early diagnosis and aggressive immunosuppressive treatment improve the mortality of these patients. Myositis-specific autoantibodies have predictive and prognostic values regarding the associated overlap disease, response to treatment and disease course. The authors intend to lighten the clinical and pathogenetic significance of the new target autoantigens.

Keywords: clinical immunology, idiopathic inflammatory myopathy, myositis-specific autoantibodies

Vánca, A., Dankó, K. [New insights of myositis-specific and -associated autoantibodies in juvenile and adult type myositis]. *Orv. Hetil.*, 2016, *157*(29), 1179–1184.

(Beérkezett: 2016. január 25.; elfogadva: 2016. március 27.)

Rövidítések

AOMIC = Adult-Onset Myositis Immunogenetic Collaboration; ATP = adenzin-trifoszfát; CADM-140 = klinikailag amyopathiás dermatomyositis-140 antigén; CAM = tumoraszociált myositis; DM = dermatomyositis; ENMC = European Neuromuscular Center; HLA = hisztokompatibilitási antigének; IBM = (inclusion body myositis) zárványtestes myositis; IIM = idiopathiás inflammatorikus myopathia; IMACS = International Myositis Assessment and Clinical Studies Group; JDRR = Juvenile Dermatomyositis Registry and Repository; Jo-1 = antihisztidin-transzfer RNS-szintetáz; KS = antiaszparaginil-transzfer RNS elleni antitest; MAA = myositisasszociált antitestek; Mi-2 = nukleáris helikáz ATP-áz elleni antitest; MRI = magnetic resonance imaging; MSA = myositisspecifikus antitestek; OJ = antiizoleucil-transzfer RNS-szintetáz antitest; OM = overlap myositis; OR = Odds ratio; PBC = primer biliaris cirrhosis; PL-7 = antithreonil-transzfer RNS-szintetáz antitest; PL-12 = antialanil-transzfer RNS-szintetáz antitest; PM = polymyositis; Pm-Scl = polymyositis-scleroderma antigén; RNP = ribonukleoprotein; Sn/RNP = anti-Smith-antigén/ribonukleoprotein antitest; SRP = signal recognition particle; SUMO-1 = small ubiquitin-like modifier 1 activating enzim; TIF1- γ = transzkripciós intermedier faktor 1- γ ; YRS = antitirozil antitest; Zo = antifenilalanil elleni antitest

Az idiopathiás inflammatorikus myopathiák ismeretlen etiológiájú heterogén betegcsoportot képeznek: karakterisztikus jellemzők, autoimmun eredetű gyulladás következtében kialakult izomgyengeség, amely elsősorban a harántcsíkolt izmokat érinti, gyulladásos sejtek jelenléte az izombiopsziás mintákban bőrtünettől vagy a nélkül. A főbb alcsoportokat képezik a polymyositis, dermatomyositis, juvenilis myositis, inclusiós testes myositis, overlap myositisek, tumoraszociált, eosinophil, granulomatosus, fokális és orbitális myositisek. *Wagner* írta le 1863-ban az első polymyositises esetet, illetve *Unverricht* az első, dermatomyositisben szenvedő beteget 1887-ben, és először 1891-ben használta ezt a terminust. Az inclusiós testes myositist *Chou* írta le először 1967-ben [1], majd *Yunis és Samaha* vezette be először a terminust 1971-ben [2]. Az elmúlt évtizedekben a korai diagnózis és az azt követően elkezdett agresszív immunosuppresszív kezelési protokolloknak köszönhetően ezeknek a betegeknek a túlélési esélyei világszerte javultak.

Az elmúlt években az immunológia és molekuláris biológia területén végzett kutatások eredményeként egyre több információ áll rendelkezésre a betegségek mechanizmusával kapcsolatban, illetve lehetőség nyílt új és specifikusabb biológiai terápiák kifejlesztésére a krónikus gyulladásos betegségekben szenvedők számára. Mára világossá vált, hogy az idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegek esetében a jelenleg használt nagy dóziszú kortikoszteroidok és immunosuppresszív szerek, így a metotrexat és azathioprin mellett specifikus és személyre szabott terápiára van szükségük, hiszen gyakran a jelenlegi gyógyszeres kezelés mellett sem kerülnek remisszióba a betegek.

A jelenleg alkalmazott terápiás protokollok főként nem kontrollált vizsgálatokra és esettanulmányokra épülnek. Kevés kontrollált vizsgálat készült myositises betegek esetében. Ennek egyik oka, hogy nem léteztek egységes, standardizált, validált betegségekimeneteli paraméterek. Az utóbbi években egy kollaboratív myositis-network, egy multinacionális és multidiszciplináris csoport, az International Myositis Assessment and Clinical Studies Group (IMACS) határozta meg ezeket a paramétereket [3].

Jelentős és alapvető probléma a klinikai tanulmányok készítése során a gyulladásozombetegségek klasszifikációja. Több különböző diagnosztikus kritériumrendszer is létezik, ezek közül három jelentősebb (*Bohan és Peter*, 1975; *Tanimoto*, 1995; *Hoogendijk*, 2004). Legtöbbször a *Bohan és Peter* által alkotott rendszert használják [4–6]. Ennek a kritériumrendszernek több hátránya van: nem foglalja magában a szérumnekeozimek kvantitatív meghatározását, illetve a karakterisztikus bőrtüneteket, továbbá az IBM-re karakterisztikus szövettani jellemzőket. Hátránya, hogy a myositisspecifikus és -asszociált autoantitestek hiányában alkalmazásával nagyszámú overlap myositises esetet polymyositisnek minősít. Például a biopsziák értékelésének szempontjai alapján egyes izomdystrophiák is a myositisek közé sorolhatók. Ennek ellenére ezek a kritériumok még a napi gyakorlatban és kutatásban is elfogadottak.

Az 1980-as évek óta számos felfedezés befolyásolta a myositisek alcsoportjainak definiálását. Az izmokban zajló biológiai változások pontosítása jelentős fejlődésen ment keresztül a gondos immunhisztokémiai vizsgálatok révén. Az MR-vizsgálat segítségével ma már vizualizálható az izmok gyulladása. A myositisspecifikus antitestek kimutatása is hasznos a diagnózis felállításában, de ez sem szerepel a kritériumrendszerben [7]. 1975 óta új klinikoszerológiai klasszifikációs kritériumrendszer kidolgozása van folyamatban [7], tekintettel a myositisspecifikus antitestek felfedezésére, de ezek még nem széles körben alkalmazottak. A korábban megalkotott, *Peter és Bohan* szerinti klinikai tüneteken alapuló kritériumrendszerhez a későbbiekben leírt myositisspecifikus autoantitesteket figyelembe vevő klinikoszerológiai csoportosítás tette lehetővé a betegséglefolyás pontosabb prognosztizálását és az immunosuppresszív kezelés várható hatásosságának pontosabb megítélését. A myositisspecifikus antitestek kimutatásával jelentősen nőtt az overlap myositisek közé sorolható betegek száma egyes tanulmányok, például *Troyanovék* közlése alapján, ami mindenképp szükségessé tette az új klinikoszerológiai klasszifikáció kifejlesztését, és prediktív értékű a társuló overlap jelenségre való tekintettel, illetve prognosztikai értékű a terápiára való reagálás és betegséglefolyás tekintetében [8].

A közelmúltban egyéb gyulladásos izombetegségekre specifikus tulajdonságokra is fény derült. *Engel és Aravata* immunhisztopatológiai alapú kritériumrendszert dolgoztak ki [9]. *Bohan és Peter* rendszeréhez *Tanimoto* az arthritist, a szisztémás gyulladás jeleit, az izomfájdalmat

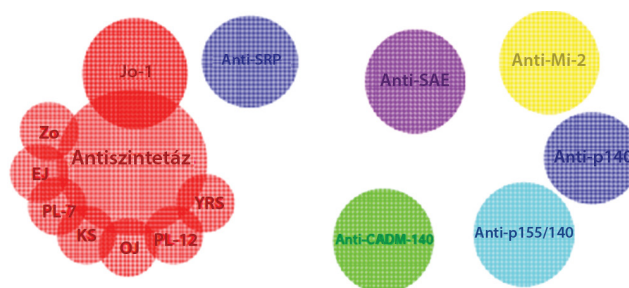
és izomgyengeséget is hozzáadta, ezáltal a myositis jobban elkülöníthető az egyéb myopathiáktól és neurológiai betegségektől [4, 5]. Az American Academy of Dermatology a DM-ben jelentkező bőrtünetek diagnosztizálásához közölt ajánlást.

A gyerekkorban jelentkező myositisek diagnosztizálásánál is *Bohan és Peter* rendszerét használják, ezért gyermekreumatológusok is revideálták a kritériumokat erre a csoportra vonatkozóan (Juvenilis Dermatomyositis Network).

Az Európai Neuromuscularis Központ (ENMC) 2003-ban tartott kongresszusán a biopszia értékelésének szempontjait is módosították, illetve ezek alapján két újabb IIM-alcsoportot javasoltak:

- Nem specifikus myositis. (A mintákban nem specifikus perimysialis/perivasculáris infiltrátumok vannak jelen egyéb PM/DM-re diagnosztikus jelek nélkül.)
- Immunmediált nekrotizáló myopathia (gyulladásos jelek hiánya jellemzi) [6]. Így az ENMC résztvevői javasolták a korábbi kritériumrendszerek felülvizsgálatát az egyéb betegségek kizárására, illetve releváns információk inclusióját, amelyek segítik a patomechanizmus megértését és a vizsgálatok összehasonlítását.

Ebben az irodalmi összefoglalóban célunk volt rávilágítani az újonnan felismert autoantigén targetek klinikai és patogenetikai jelentőségére.



1. ábra | Lehetséges autoantitestek idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

Myositisspecifikus autoantitestek

Az irodalmi adatok szerint autoantitestek a myositises betegek 66%-ában vannak jelen (1. ábra). Két csoportba oszthatók: myositisspecifikus és myositisasszociált antitestek. A myositisspecifikus autoantitestek csak myositises betegekben fordulnak elő, a myositisasszociált autoantitestek pedig egyéb, myositishez társuló overlap szisztémás autoimmun betegségekben [10]. Ezeknek az autoantitesteknek a targetjei citoplazmatikus aminoacil-transzfer ribonukleinsav-szintetázok, amelyek a proteinszintézisben játszanak szerepet és karakterisztikus klinikai tünetekkel, illetve a betegségfolyással, prognózissal társulnak, ezért hasznosak lehetnek a myositises betegek

1. táblázat | Myositisspecifikus antitestek, targetjeik, társuló klinikai fenotípus idiopathiás inflammatorikus myopathiákban

Autoantitestek	Target autoantigének	Az autoantigén funkciója	Klinikai fenotípus
Anti-ARS	tRNA-szintetáz	Intracitoplazmatikus fehérjeszintézis	ASS, myositis, ILD, mechanikus kéz, arthritis, láz, Raynaud-jelenség
Anti-Jo-1	Hisztidil		
Anti-PL-7	Threonil		
Anti-PL-12	Alanil		
Anti-EJ	Glicil		
Anti-OJ	Izoleucil		
Anti-KS	Aszparaginil		
Anti-Zo	Fenilalanil		
Anti-YRS	Tirozil		
Anti-SRP	SRP 6 PP és RNP 7SLRNA	Intracitoplazmatikus fehérjetranszlokáció (ER)	Súlyos nekrotizáló myopathia
Anti-Mi-2	Helikáz, NuRD* komplex fehérje része	Nukleáris transzkripció	Felnőtt és juvenilis DM súlyos bőrtünettel
Anti-p155/140	p155-TIF1- γ	Nukleáris transzkripció, sejt differenciáció	Felnőttkori és juvenilis DM súlyos bőrtünetekkel
Anti-MJ	NXP-2	Nukleáris transzkripció	CAM
Anti-p140	P140 (NXP-2)	–	Juvenilis DM
Anti-SAE	SAE	Nukleáris transzkripció faktorok, poszttranszlációs modifikáció	Felnőttkori DM, ADM
Anti-CADM-140	Ismeretlen	Ismeretlen	CADM, interstitialis pneumonia
Anti-PMS1	PMS1	DNS repair enzim	Specifikus fenotípus még nem került leírásra

*NuRD = nukleosóma remodelling hiszton deacetyláz fehérje komplex.

diagnosztikájában és klasszifikációjában. Az MSA-k hónapokkal a myositis diagnózisa előtt megjelenhetnek és a betegség komplett remissziójával eltűnhetnek. Az MSA-k 3 fő csoportba sorolhatók (1. táblázat).

Antiszintetáz autoantitestek

Az antiszintetáz autoantitestek közül a leggyakrabban előforduló az antihisztidil-transzfer RNS-szintetáz elleni antitest, amely körülbelül 15–25%-ban fordul elő a primer myositises betegcsoportban, egy dán vizsgálat szerint idiopathiás inflammatorikus myopathiákban szenvedő betegek 20–30%-ában, ennek aránya magasabb az overlap myositises betegekben. IBM-es betegek szérumában gyakorlatilag alig mutatható ki. Összesen, a jelenlegi irodalmi adatok alapján, legalább húsz új antitranszfer RNS-szintetázról tudunk, de egyes tanulmányok immunoblotvizsgálattal még nem azonosított antitestekre utalnak, ezek további vizsgálata szükséges. A myositis-specifikus autoantitestek jelenléte alapján karakterizálhatók a myositises betegek különböző fenotípusú alcsoportjai, például az antiszintetáz-szindrómás betegek, ahol a proximális izomérzékenységhez nem eróziós polyarthritisz, Raynaud-szindróma, interstitialis tüdőbetegség, mechanikus kéz, láb egyaránt társulnak. Ezek a betegek terápiára közepesen reagálnak. Megkülönböztetünk I-es, illetve II-es osztályba tartozó antiszintetáz autoantitesteket. Az I. osztályba tartozók egy multienzimkomplex részét képezik, 9 tRNS-szintetáz tartozik ide, illetve a II. osztályba tartozó autoantitestek targetjei szabadon találhatóak a citoplazmában. Ritkábban előfordulók az antithreonil (PL-7), -alanil (PL-12) 3–4%-ban, a -glicil (EJ), -izoleucil (OJ), -aszparaginil (anti-KS) 2%-ban fordul elő myositises betegekben, illetve hetedik az antitirozil-tRNS-szintetáz elleni antitest (YRS) [10]. Az antifenilalanil (Zo) elleni antitestet először *Zoe Betteridge és mtsai* azonosították egy polymyositises beteg szérumában mint a 8. antiszintetáz elleni autoantitestet, klinikai tünetként társuló nem specifikus interstitialis pneumonia volt jelen [10]. A 9. antiszintetáz elleni autoantitest az anti-Ha autoantitest. Közöltek adatokat anti-Jo-1-pozitív betegekről, akikben csak interstitialis tüdőbetegség volt jelen myositis nélkül. Interstitialis tüdőbetegség, irodalmi adatok szerint, 70%-ban fordul elő antiszintetáz-szindrómás betegekben. Ennek következtében ezeknek a betegeknek a prognózisa is rosszabb, illetve a terápiára való reagálás. Ezért fontos ennek a betegcsoportnak a korai felismerése, diagnózisa, az irreverzibilis tüdőkárosodás megelőzése. Interstitialis tüdőbetegség sine myositishoz gyakran társul az anti-KS, anti-OJ, anti-PL-12 elleni autoantitest jelenléte.

SRP

A szignál recognition particulumok elleni antitestek (SRP) egy 6 fehérjéből álló protein-RNS-komplex ellen termelődnek, amely az újonnan szintetizált fehérjék en-

doplazmatikus reticulumba szállításáért felelősek. A betegek 4%-ában mutathatók ki. Ennek az antitestnek a jelenlétével társuló klinikai tulajdonságok változóak, általában akut kezdetű betegséggel, cardialis érintettséggel, terápiára refrakter és magas mortalitással jár. Az SRP-pozitív betegekben lényegesen alacsonyabb a tüdőfibrosis és Raynaud-jelenség előfordulása. Egy újabb közlésnek megfelelően immunmediált nekrotizáló myopathiával társult.

MI-2

Az MSA-k 3. csoportjába az anti-Mi-2 antitest tartozik, nukleáris helikáz ATP-áz ellen irányul. Általában akut kezdetű dermatomyositissal társul, gyakrabban fordul elő dysphagia, kortikoszteroidokra jól reagál és jó a prognózisa is. Az idiopathiás inflammatorikus myopathiában szenvedő betegek 10–15%-ában mutatható ki.

Anti-SAE

Gunawardena és mtsai 2008-ban közölt vizsgálatukban 44 myositises, 190 beteg és 40 egészséges kontroll szérumában protein és RNS immunprecipitációjával (IPP) határozták meg az autoantitestek specificitását [11, 12]. Húsz, dermatomyositisben szenvedő betegből kettőben sikerült azonosítani egy 40, illetve 90 kD-os új polipeptidet, amely a small ubiquitin-like modifier 1 activating enzim (SUMO-1) A alegysége (SAE 140 kD), illetve B alegysége (SAE2 90 kD) ellen irányul, a nucleusban található (fehérjék sumoylatiójában szerepet játszó enzimek részai a target antigének, 4 tagja van), ez az enzim egy kaskád része, amely specifikus fehérjék poszttranszlációs modifikációjában játszik szerepet. A sumoylatio lényege a target fehérjék (proteinkinázok, transzkripciós faktorok) stabil konjugátumának képzése, így az intracelluláris jelátvitelben, citoplazma-sejtmag közötti transzportban játszanak szerepet. *Janka és mtsai* leírták korábban PBC-ben ennek az autoantitestnek a jelenlétét. Kizárólag felnőttkori dermatomyositisben fordul elő, sem egyéb betegségben, sem egészséges kontrollokban nem volt kimutatható. Klinikailag ezekben a betegekben nem specifikus interstitialis pneumonia, szisztémás tünetek (dysphagia), Gottron-jel és periungualis erythema, súlyos bőrtünetek gyakrabban fordultak elő az anti-SAE-negatívokhoz viszonyítva, a myositis ezekhez a tünetekhez képest csak hónapokkal később jelentkezett [10]. Összehasonlítva a Mi-2-pozitív DM-es betegekkel, a bőrtünetek jellegében és súlyosságában nem volt különbség, viszont kapillármikroszkópos vizsgálattal az anti-SAE-pozitív betegekben tágult kapillárisok voltak láthatók. Az AOMIC (Adult-Onset Myositis Immunogenetic Collaboration) vizsgálat keretében 266 betegből 11-ben fordult elő az anti-SAE antitest (8,4%), kizárólag DM-es betegekben, ez a vizsgálat is megerősítette a korábban leírtakat.

Ez azt sugallja, hogy az anti-SAE egy másik DM-specifikus MSA, amelyhez saját klinikai fenotípus társul, és fontos prognosztikai marker lehet azokban a betegekben, akiknél a betegség klinikailag amyopathiás dermatomyositis képeben jelentkezik. Az anti-SAE autoantitest jelenléte szignifikáns összefüggést mutat a HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03 haplotípussal.

CADM-140

Sato és mtsai írtak le egy új autoantitestet felnőtt japán myositises betegekben, amelyet CADM-140-nek neveztek el, klinikailag amyopathiás dermatomyositis és interstitialis pneumonia jellemzi [13]. A CADM-140 antitest egyéb kötőszöveti betegségben, idiopathiás pulmonalis fibrosisban nem fordult elő és egyértelműen rapidabb, progresszív interstitialis tüdőbetegséggel társult, mint azokban a dermatomyositises betegekben, ahol ez nem fordult elő. Ez egy 140 kD-os citoplazmatikus fehérje.

Újonnan *Gunawardena és mtsai* által felfedezett myositisspecifikus autoantitest a CADM-140, amely elsősorban amyopathiás dermatomyositisben fordul elő, illetve agresszív lefolyású interstitialis tüdőbetegséggel társul [14].

Anti-p155/p140

Az anti-p155/p140 kD autoantitest elsősorban felnőttkori dermatomyositisben, tumorasszociált myositisekben fordul elő, amelyet eddig autoantitest-negatívaknak gondoltunk a bőrtünetek gyakoribb és súlyosabb előfordulása mellett (Gottron-jel, V-jel, Shawl-jel, heliotrop rash). A *Gunawardena és mtsai* által vizsgált kohorszban a CAM kialakulásának a rizikója jelentősen fokozott volt a p155/p140 pozitív betegekben (OR: 23,2; CI: 6,1–84,5; $p = 0,0009$) [11].

Gunawardena és mtsai vizsgálták 116 juvenilis myositises betegben (Juvenile Dermatomyositis Registry and repository – JDRR) az antitest előfordulását és a klinikai tünetekkel való összefüggést [12]. 23%-ban fordult elő, ebből egy esetben scleromyositist diagnosztizáltak. Két esetben anti-Mi-2-pozitivitást találtak, egy esetben anti-Ku-antitest jelenlétét is.

Ezekben a betegekben az anti-p155/p140 negatív betegekhez viszonyítva jelentősen súlyosabb bőrérzékenység, ulceratio, oedema volt megfigyelhető. Összehasonlításként felnőttkori dermatomyositises betegek 30%-ában fordult elő ez az autoantitest, polymyositisben, SLE-ben, SSc-ben és egészséges felnőttekben nem volt kimutatható. Ezekben a szérumokban egyéb MSA, illetve MAA nem fordult elő. Igazolták, hogy mind felnőttkori és juvenilis dermatomyositisben az autoantitestek targetje ugyanaz az antigén volt. Az anti-p155 protein targetje a transzkripciós intermedier faktor 1- γ (TIF1- γ), amely egy nukleáris fehérje, és a géntranszkripcióban van szerepe. *Miller és mtsai* klinikailag szignifikáns összefüggést találtak ennek az autoantitestnek a

jelenléte és a DQA1*0301 HLA II haplotípus jelenléte között [3].

Anti-MJ/p140

Gunawardena és mtsai azonosították az anti-MJ/p140 antitestet, ennek targetje egy nukleáris mátrixfehérje, az NXP-2. Főleg juvenilis dermatomyositisben fordul elő, és az Amerikai Egyesült Államokban, illetve Argentínában észlelték. Klinikailag súlyos DM jellemzi krónikus, illetve policiklusos lefolyással, néha vasculitissel is társul [11].

Anti-PMS1

Az anti-PMS1 antitest, ez esetben jelenleg még nem ismert a fenotípus.

Myositisspecifikus autoantitestek juvenilis formákban

A juvenilis formában az anti-Mi-2 antitest fordul elő leggyakrabban, az antiszintetáz autoantitestek és anti-SRP csak ritkán van jelen. Az MAA-k közül az anti-Pm-Scl, illetve U1snRNP fordul elő scleromyositisben és scleroderma/lupus overlap esetekben.

162, juvenilis IIM-ben szenvedő gyermekből 23%-ban sikerült azonosítani a p140 autoantigént, ezek meg egyeznek a felnőttkori formában előforduló anti-MJ autoantitest targetjével, de ez utóbbi még megerősítésre vár.

Myositisasszociált autoantitestek

Az MSA-kkal szemben a myositisasszociált autoantitestek gyakran jelen vannak nem myositises betegek szérumában. Leggyakoribb az anti-Ro antitest, 17%-ban mutatható ki myositises betegekben, 25%-ban az Ro52 alegység elleni antitest és 58%-ban megtalálható anti-Jo-1-pozitív betegekben. Így diagnosztikai értékű lehet myositisben.

A legfontosabb MAA a PM/Scl komplex ellen termelő autoantitest nucleolaris lokalizációban, és a Ku antigén elleni antitest, valamint az snRNP és RoRNP. Ezek főleg scleromyositisben és egyéb kötőszöveti betegséggel társult myositisben fordulnak elő.

Következtetések

Újabb irodalmi adatok és immungenetikai kutatások alapján még erősebb asszociáció fedezhető fel a klinikai megjelenés, lefolyás, prognózis, terápiára való reagálás és a kimutatott HLA gének jelenléte, mint az egyes autoantitestek jelenléte között. Összefoglalásként megállapítható, hogy azon autoantigének csoportjai, amelyek azonos

celluláris funkciókat látnak el, hasonló klinikai fenotípussal asszociáltak.

Legjelentősebb változást az autoantitestek egyre szélesebb körű ismerete a juvenilis myositisek, a dermatomyositis, tumorasszociált myositisek diagnosztikájában hoz, mivel ezekben a betegekben ritkán azonosíthatók, leggyakrabban a Mi-2 autoantitest, viszont az új autoantitestek karakterizálása újabb különböző alcsoportok definiálását teszi lehetővé.

Zhang és mtsai demonstrálták, hogy a Mi-2 autoantigénnek fontos szerepe van az epidermis-bazálmembrán kialakulásában, ez azért is érdekes, mert ezeknek a betegeknek súlyosabbak a bőrtünetei, és az izomérzékenység kevésbé dominál [15]. Feltételezik, hogy ezekben a betegekben az autoimmun válasz a bőrben kezdődik és az izomérzékenység csak másodlagos, ez csak a Mi-2-expresszió vizsgálatával igazolható mind a bőrben, mind az izomszövetben.

Anyagi támogatás: A közlemény megírása anyagi támogatásban nem részesült.

Szerzői munkamegosztás: A szerzők egyenlő mértékben járultak hozzá a cikk elkészítéséhez. A cikk végleges változatát mindkét szerző elolvasta és jóváhagyta.

Érdekeltségek: A szerzőknek nincsenek érdekelségeik.

Irodalom

- [1] Chou, S. M.: Myxovirus-like structure in a case of human chronic polymyositis. *Science*, 1967, 158(3807), 1453–1455.
- [2] Yunis, E. J., Samaha, F. J.: Inclusion body myositis. *Lab. Invest.*, 1971, 25(3), 240–248.
- [3] Miller, F. W.: Myositis-specific autoantibodies. Touchstones for understanding the inflammatory myopathies. *JAMA*, 1993, 270(15), 1846–1849.
- [4] Tanimoto, K., Nakano, K., Kano, S., et al.: Classification criteria for polymyositis and dermatomyositis. *J. Rheumatol.*, 1995, 22(4), 668–674.
- [5] Bohan, A., Peter, J. B.: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N. Engl. J. Med.*, 1975, 292(7), 344–347.
- [6] Hoogendijk, J. E., Amato, A. A., Lecky, B. R., et al.: 119th ENMC International Workshop: trial design in adult idiopathic inflammatory myopathies, with the exception of inclusion body myositis, 10–12 October 2003, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscul. Disord.*, 2004, 14(5), 337–345.
- [7] Love, L. A., Leff, R. L., Fraser, D. D., et al.: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogeneous patient groups. *Medicine (Baltimore)*, 1991, 70(6), 360–374.
- [8] Troyanov, Y., Targoff, I. N., Tremblay, J. L., et al.: Novel classification of idiopathic inflammatory myopathies based on overlap syndrome features and autoantibodies: analysis of 100 French Canadian patients. *Medicine (Baltimore)*, 2005, 84(4), 231–249.
- [9] Engel, A. G., Arahata, K.: Mononuclear cells in myopathies: quantitation of functionally distinct subsets, recognition of antigen-specific cell-mediated cytotoxicity in some diseases, and implications for the pathogenesis of the different inflammatory myopathies. *Hum. Pathol.*, 1986, 17(7), 704–721.
- [10] Betteridge, Z., Gunawardena, H., North, J., et al.: Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)*, 2007, 46(6), 1005–1008.
- [11] Gunawardena, H., Wedderburn, L. R., North, J., et al.: Clinical associations of autoantibodies to a p155/140 kDa doublet protein in juvenile dermatomyositis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008, 47(3), 324–328.
- [12] Gunawardena, H., Betteridge, Z. E., McHugh, N. J.: Newly identified autoantibodies: relationship to idiopathic inflammatory myopathy subsets and pathogenesis. *Curr. Opin. Rheumatol.*, 2008, 20(6), 675–680.
- [13] Sato, S., Hirakata, M., Kuwana, M., et al.: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 2005, 52(5), 1571–1576.
- [14] Gunawardena, H., Wedderburn, L. R., Chinoy, H., et al.: Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum.*, 2009, 60(6), 1807–1814.
- [15] Zhang, J., Jackson, A. F., Naito, T., et al.: Harnessing of the nucleosome-remodeling-deacetylase complex controls lymphocyte development and prevents leukemogenesis. *Nat. Immunol.*, 2012, 13(1), 86–94.

(Váncsa Andrea dr.,
Debreceen, Kassai u. 27., 4027
e-mail: andrea.vancsa@gmail.com)