

Nové autoprotílátky v diagnostike autoimunitných myopatií

RNDr. Elena Tibenská, PhD.

Medirex, a. s., člen skupiny MEDIREX GROUP, Bratislava

V sérach pacientov s idiopatickou zápalovou myopatiou (IIM) detegujeme autoprotílátky proti rôznym bunkovým štruktúram, ktoré sú úzko spojené s charakteristickými klinickými prejavmi ochorenia. Aj preto nám môžu poskytnúť potrebné informácie o diagnostike, klasifikácii ochorenia, predikcii prognózy, ako aj o voľbe liečby. Počas posledných desiatich rokov boli identifikované nové protílátky špecifické pre myozitídu (MSA), ako je anti-CADM-140, anti-P155, anti-NXP-2, anti-SAE a anti-200/100, z ktorých sú všetky okrem anti-200/100 špecifické pre dermatomyozitídu (DM). Anti-CADM-140 protílátky sú asociované s klinicky amyopatickou dermatomyozitídou (CADM) a akútnou progresívnou intersticiálnou pneumóniou (ILD), anti-P155 sú identifikované pri myozitídach asociovaných s malignitami a anti-200/100 sú asociované s nekrotizujúcou myozitídou. Boli identifikované aj cieľové antigény týchto autoprotílátok a v niektorých prípadoch sa predpokladá aj ich patogénna úloha v rozvoji IIM. Ďalšie pochopenie antigénnych vlastností cieľových proteínov týchto nových autoprotílátok nám môže pomôcť v pochopení patofyziológie IIM a ich komplikácií, čo môže v konečnom dôsledku viesť k lepšej a účinnejšej terapii.

Kľúčové slová: autoprotílátky, autoantigény, myozitída, dermatomyozitída.

New autoantibodies in diagnosis of autoimmune myopathies

Autoantibodies to various cellular constituents are detected in the sera of patients with idiopathic inflammatory myopathy (IIM), which are closely associated with characteristic clinical manifestations of the diseases. Therefore, autoantibodies give us much information in clinical diagnosis, classification, prediction of prognosis and choice of treatment in patients with IIM. During the last decade, novel myositis-specific autoantibodies have been identified, such as anti-CADM-140, anti-p155, anti-NXP-2, anti-SAE and anti-200/100, all of which except anti-200/100 are dermatomyositis-specific autoantibodies. The anti-CADM-140 antibody is associated with clinically amyopathic dermatomyositis and acute progressive interstitial pneumonia, anti-p155 is identified in malignancy-associated myositis and anti-200/100 is associated with necrotizing myositis. Target autoantigens have also been identified and their pathogenic roles in IIM have been suggested. Our increased understanding of the autoantigenic properties of these targeted proteins will help us to reveal the pathophysiology of IIM or its complications, and may lead to therapeutic development.

Key words: autoantibodies, autoantigens, myositis, dermatomyositis.

NewsLab, 2015; roč. 2(1): 34–38

Úvod

Výskyt autoprotílátok v sére je častý prejav autoimunitných ochorení a najmä systémových ochorení spojiva. Napriek tomu, že sa niektoré autoprotílátky zaslúžili o objasnenie imunopatologických pochodov vzniku niektorých autoimunitných ochorení, ich význam je hlavne klinický. Klinické využitie je najmä diagnostické, pretože niektoré sú špecifické pre určité ochorenie a sú aj súčasťou klasifikačných kritérií (napríklad anti-dsDNA a anti-Sm pri systémovom lupus erythematoses). Niektoré autoprotílátky sú zas asociované s klinickými príznakmi, čo môže byť nápomocné pri odhade ďalšieho priebehu, prípadne prognózy ochorenia, a teda prispieva aj k rozhodovaniu ohľadne spôsobu a agresivity liečby.

Mnohé autoprotílátky sú známe už pomerne dlho, je známy ich význam, môže sa však meniť spôsob ich detekcie, čo často prispieva k zvyšovaniu senzitivity. Stále sa však objavujú nové autoprotílátky, viac alebo menej frekventované, často však vysokošpecifické pre dané ochorenie, ktoré môžu veľmi výrazne prispieť k diagnostike autoimunitného ochorenia. Príkladom takýchto ochorení, pri ktorých bola

v posledných rokoch opísaná asociácia s novými autoprotílátkami, sú idiopatické zápalové myopatie (IIM), a to hlavne polymyozitída (PM) a dermatomyozitída (DM). Pri myozitídach rozlišujeme autoprotílátky pre myozitídy špecifické (myositis specific antibodies – MSA), ktoré sa nevyskytujú pri žiadnych iných autoimunitných ochoreniach, ako napríklad protílátky proti aminoacyl-tRNA syntetázam (anti-ARS), najčastejšie anti-Jo-1 (proti histidyl-tRNA syntetáze), anti-SRP (proti „signal recognition particle“) a proti antigénu Mi-2 („nuclear helicase protein, part of NuRD complex“) a protílátky s myozitídou asociované (myositis associated antibodies-MAA), napríklad anti-Ro52, anti-PM/Scl, anti-Ku („DNA-binding, non-histone protein“) či anti-U1RNP, ktoré sa môžu vyskytovať aj pri iných systémových ochoreniach, ako sú IIM, môžu však byť nápomocné pri definovaní podtypov ochorenia (tabuľka 1). Popri týchto známych autoprotílátkach bolo v posledných niekoľkých rokoch opísaných minimálne osem nových autoprotílátok špecifických pre IIM. V našom príspevku sa pokúsime podať stručný prehľad, charakteristiku a klinický význam týchto novoidentifikovaných protílátok.

Tabuľka 1: Autoprotilátky špecifické pre myozitídy a protilátky asociované s myozitídami (spracované podľa Nakashima, Int. J. Clin. Rheumatol. 2010, Rönnelid et al., Autoimmun Rev, 2009, Ghirardello et al., Autoimmun Rev, 2009)

Protilátka	Cielový antigén	Frekvencia (%)	Špecifická	Klinický význam
Protilátky špecifické pre myozitídu (MSA)				
Anti-ARS				Antisyntetázový syndróm (myozitída, ILD, polyartritída, Raynaudov fenomén)
– anti-Jo-1	histidyl-tRNA-syntetáza	15 – 20	99 – 100	
– anti-PL-7	threonyl-tRNA-syntetáza	5 – 10	100	
– anti-PL-12	alanyl-tRNA-syntetáza	< 5	100	
– anti-EJ	glycyl-tRNA-syntetáza	5 – 10	100	
– anti-OJ	isoleucyl-tRNA-syntetáza	< 5	100	
– anti-KS	asparaginyl-tRNA-syntetáza	< 5		
– anti-Zo	fenylalanyl-tRNA-syntetáza	< 1		
– anti-YRS	tyrosyl-tRNA-syntetáza	< 1		
Anti-SRP	Signal recognition particles	5 – 10	97 – 99	Nekrotizujúca myopatia
Anti-Mi-2		5 – 10	98 – 100	DM
Anti-CADM-140 (MDA5)		20 – 35 u DM 50 – 70 u C-ADM	100	Špecifický pre C-ADM
Anti-p155/140 (TIF-1γ)	Transcriptional intermediary factor 1-γ	15 – 20 u DM		DM, hlavne s malignitami asociovaná DM
Anti-NXP2 (anti-MJ)	Nuclear Matrix Protein 2, 140 kDa	< 5 18 – 23	100	DM, asociácia s ILD Juvenilná DM
Anti-SAE1/SAE2	SUMO activating enzyme subunits 1 (40 kDa) and 2 (90 kDa)	1 – 8	100	DM, asociácia s ILD
Anti-200/100 (HMGCR)	3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase	< 10 (nekrotizujúce myopatie 42)		Nekrotizujúca myopatia
Protilátky asociované s myozitídou				
Anti-U1RNP	U1 malý jadrový RNP	10		MCTD, overlap syndróm
Anti-Ro/SSA	52 kDa a 60 kDa proteín	13 – 37 (Ro52) 4 (Ro60)		Asociované s ARS
Anti-Ku	70/80 kDa	20 – 30	95 – 97	PM-SSc overlap (hlavne japonská populácia)
Anti-PM-Scl	11 – 16 proteínový jadrový komplex	8 – 10	98 – 100	PM-SSc overlap (hlavne kaukazoidná populácia)

Vysvetlivky: ARS – aminoacyl-tRNA syntetázy; C-ADM – klinicky amyopatická dermatomyozitída; DM – dermatomyozitída; ILD – intersticiálna pľúcna choroba; MCTD – mixed connective tissue disease; PM – polymyozitída; RNP – ribonukleoproteín; SAE – small ubiquitin-like modifier activating enzyme; SSc – systémová skleróza

Nové autoprotilátky

Anti-aminoacyl-tRNA syntetázové (ARS) protilátky

Aminoacyl-tRNA syntetázy (ARS) sú enzýmy katalyzujúce väzbu aminokyselín k tRNA, rozoznávame preto 20 typov ARS. ARS sú aj jedným z hlavných antigénových terčov pri myozitídach a protilátky proti nim namierené sú najčastejšie sa vyskytujúce tak pri PM, ako aj DM. Donedávna bolo identifikovaných 6 autoprotilátok reagujúcich s rôznymi tRNA syntetázami: anti-Jo-1 (histidyl), anti-PL-7 (treonyl), anti-PL-12 (alanyl), anti-OJ (isoleucyl), anti-EJ (glycyl) a anti-KS (asparaginyl-tRNA syntetáza). Až na malé výnimky sa u jedného pacienta vyskytuje vždy len jedna z týchto autoprotilátok, avšak pacienti napriek tomu vykazujú podobné klinické príznaky, ktoré sa spoločne nazývajú tzv. antisyntetázový syndróm (ASS) (1). V posledných rokoch boli opísané autoprotilátky proti ďalším tRNA syntetázam, ktorých výskyt je síce extrémne nízky, špecifická však, podobne ako pri ostatných ARS, veľmi vysoká:

- **anti-fenylalanyl-tRNA-syntetáza (anti-Zo)** bola opísaná Betteridgeom et al. v roku 2007 u pacienta s intersticiálnou pneumó-

niou spojenou s proximálnou myopatiou, Raynaudovým fenoménom a artralagiou. Imunofluorescenčne na Hep2 bunkách pozorovali silnú pozitivitu zrnitej cytoplazmy, následne sa však nepodarilo dokázať prítomnosť žiadneho známeho antigénu. Imunoprecipitáciou autori dokázali prítomnosť dvoch proteínov s molekulovou hmotnosťou približne 60 a 70 kDa a následnou kombináciou imunoprecipitácie a hmotnostnej spektrometrie identifikovali terčový antigén ako phenylalanyl-tRNA syntetázu (2);

- **anti-tyrosyl-tRNA syntetáza (anti-YRS)** protilátky opísal Hashish v roku 2005 u pacienta s ASS, tieto protilátky boli zatiaľ objavené len u jedného pacienta, zaraďujeme ich preto ku skupine vzácných ARS (3);
- **anti-asparaginyl-tRNA syntetáza (anti-AsnRS)** protilátky boli opísané Hirakatom et al. v roku 2007. Autori analyzovali 2 500 sér pacientov s rôznymi ochoreniami spojiva, pozitivitu anti-AsnRS dokázali u 8 pacientov, pričom až 4 z nich mali ILD, avšak len dvaja DM, výskyt anti-AsnRS je preto asociovaný skôr s ILD ako s DM. Imunogenetickou anályzou sa navyše autorom podarilo dokázať asociáciu anti-AsnRS s DRB1*1501/1502 alelou (4).

Anti-CADM-140 (anti-MDA5) protilátky

Amyopatická dermatomyozitída (clinically amyopathic DM-CADM) je charakterizovaná ako ochorenie s typickými kožnými prejavmi DM, avšak bez príznakov svalovej slabosti. Asi u 10 % týchto pacientov dôjde za niekoľko mesiacov až rokov po vzniku kožných príznakov aj ku klinickým prejavom myozitídy. U ďalších 10 % pacientov do 6 mesiacov od vzniku kožných zmien dochádza k manifestácii potenciálne fatálnej pľúcnej fibrózy (interstitial lung disease – ILD) bez akýchkoľvek príznakov myozitického postihnutia (5). Donedávna sa predpokladalo, že pri amyotickéj dermatomyozitíde sa nevyskytujú žiadne MSA protilátky, čo bolo považované za charakteristickú črtu tohto ochorenia. V roku 2005 Sato et al. (6) prvýkrát opísali u pacientov s amyopatickou dermatomyozitídou prítomnosť špecifických protilátok, ktoré precipitovali so 140 kDa proteínom, boli teda nazvané anti-CADM-140. Testovali 298 sér pacientov s rôznymi ochoreniami spojiva, anti-CADM-140 dokázali u 8 zo 42 pacientov s DM, avšak ani u jedného pacienta s iným ochorením, pričom všetci 8 pacienti mali amyopatickú dermatomyozitídu (CADM) a navyše, pacienti anti-CADM-140 pozitívni rozvinuli rýchlejšie progresívnu ILD oproti pacientom anti-CADM-140 negatívnym. Nakashima et al. (7) vo svojej štúdií z roku 2010 testovali 192 sér pacientov s rôznymi ochoreniami spojiva, z nich PM = 47, DM = 37 a CADM = 1. U 13 pacientov bola dokázaná prítomnosť anti-CADM-140 protilátok, všetci pacienti pozitívni na prítomnosť anti-CADM-140 protilátok mali DM (typickú alebo amyopatickú), navyše, ani u jedného z týchto pacientov nebola dokázaná prítomnosť iných MSA alebo MAA protilátok. Z 13 anti-CADM-140 pozitívnych pacientov 92 % malo ILD (54 % rozvinulo fatálnu ILD). Klinická prognóza DM pacientov pozitívnych na anti-CADM-140 bola horšia oproti DM pacientom anti-CADM-140 negatívnym, 46 % anti-CADM-140 pozitívnych pacientov zomrelo na respiračné zlyhanie do 6 mesiacov od prepuknutia ochorenia. Nakashima et al. v tejto štúdií identifikovali aj autoantigén anti-CADM-140 protilátok, ktorým je „the melanoma differentiation-associated Gene 5“ (MDA5), ktorý hrá významnú úlohu vo vrodenej imunitnej odpovedi svojou schopnosťou interakcie s vírusovou RNA. Toto zistenie môže podporovať doterajšie predpoklady vzťahu myozitídy a vírusovej infekcie (hlavne Coxakie infekcie). Na potvrdenie tejto teórie však treba dokázať, či anti-CADM-140 a MDA5 hrajú patogenetickú úlohu v rozvoji DM.

Neskôr bola prítomnosť anti-CADM-140 dokázaná na viacerých súboroch pacientov, pričom najvyššia prevalencia anti-CADM-140 protilátok u DM pacientov bola doteraz zaznamenaná v Japonsku (25 % – 35 %) (8). Retrospektívne štúdie dokázali prítomnosť anti-CADM-140 protilátok aj u európskych pacientov (13 % DM pacientov), pričom bola dokázaná ich korelácia s ťažkými formami rýchlo progredujúcej ILD a zlou klinickou prognózou pacientov (9, 10).

Anti-p155(/p140) (anti-TIF1- γ) protilátky

Asociácia myopatií, hlavne dermazomyozitídy s paraneoplastickými ochoreniami, je dobre známa už niekoľko desaťročí, preto je u týchto pacientov odporúčaný skrining paraneoplastických ochorení. Až donedávna však nebol známy marker, ktorý by bol na takýto skrining vhodný. V roku 2006 Targoff et al. (11) ako prví opísali u pacientov s DM

novú protilátku rozoznávajúcu 155 kDa proteín a 155/140 kD doublet (anti-p155/140), ktorej terčovým antigénom je „transcription intermediary factor 1-gamma“ (TIF1- γ) a ktorá vykazuje silnú koreláciu s DM a malignitami. Prítomnosť anti-p155 (TIF1- γ) protilátok dokázali u 51 z 244 sledovaných pacientov s myozitídou (21 %), u jedného zo 49 pacientov so SLE, avšak u žiadneho bez myozitídy. Vo svojej štúdií súčasne ukázali silnú imunogenetickú asociáciu anti-p155/140 s rizikovou alelou DQA1*0301 v kaukazoidnej populácii. Takmer súčasne s Targoffom dokázali prítomnosť anti-p155/140 protilátok Kaji et al. (12), ktorí dokázali u 13 % pacientov s DM protilátky anti-p155/140 (TIF1- γ), pričom až u 71 % anti-p155/140 pozitívnych pacientov s DM zaznamenali prítomnosť malignít. Vysoká asociácia anti-p155/140 (TIF1- γ) protilátok s malignitami u pacientov s DM a možnosť ich využitia ako skriningového markera na vyhľadávanie malignít u týchto pacientov bola následne potvrdená viacerými štúdiami (13, 14). Horriolo et al. na základe svojej štúdie, v ktorej porovnali viaceré metódy detekcie anti-p155/140 protilátok s veľmi dobrou zhodou, odporúčajú zaviesť anti-p155/140 (TIF1- γ) do laboratórnej praxe ako marker výskytu malignít u pacientov s DM (15). Z metaanalýzy, ktorú publikoval Trallero-Araguas, vyplýva, že pozitivita anti-p155 protilátok predstavuje 89 % špecificitu a 78 % senzitivitu pre diagnózu malignity asociovanej s DM, s pozitívnou a negatívnou prediktívnou hodnotou 58, respektíve 95 % (16).

Anti-NXP-2 (anti-MJ) protilátky

Anti-MJ protilátky boli prvýkrát opísané u 18 % pacientov s juvenilnou dermatomyozitídou (JDM) (17), neskôr bol opísaný ich antigénový terč, ktorým je „nuclear matrix protein 2“ (NXP-2), a ich výskyt u pacientov s JDM bol dokázaný vo viacerých štúdiách s výskytom 23 – 25 %. Gunawardena et al. dokázali prítomnosť anti-NXP-2 protilátok u 23 % pacientov s JDM, avšak u žiadneho pacienta s JDM overlap syndrómom ani v kontrolnej skupine. Vo svojej práci navyše dokázali prítomnosť alely HLA-DRB1*08 ako možného rizikového faktora pre pozitivitu anti-NXP-2 protilátok (18). V skupine argentínskych pacientov s JDM bol výskyt anti-NXP-2 protilátok (25 %) podobný ako v skupine pacientov z Veľkej Británie, a podobne ako v tejto skupine aj s vysokou incidenciou (19). Na základe týchto štúdií sa predpokladalo, že výskyt anti-NXP-2 je asociovaný len s JDM, avšak Betteridge et al. detegovali anti-NXP-2 aj v skupine dospelých pacientov s DM, napriek tomu, že ich výskyt je oveľa nižší (6 % pacientov s DM) (20). V dvoch ďalších štúdiách bol výskyt anti-NXP-2 u dospelých DM pacientov veľmi rozdielny. V talianskej štúdií 58 pacientov s IIM boli anti-NXP-2 protilátky detegované u 30 % DM a 8 % PM pacientov, výskyt protilátok bol prítom asociovaný s mladým vekom a dobrou odpoveďou na terapiu, zatiaľ čo v japonskej skupine 507 dospelých pacientov boli anti-NXP-2 detegované len u 1,6 % DM, ako aj 1,6 % pacientov s PM. Všetci anti-NXP-2 pozitívni pacienti mali signifikantné bolesti svalov a zvýšené hodnoty kreatinín kinázy, u 38 % sa do 3 rokov od stanovenia diagnózy polymyozitídy objavilo malígne ochorenie. Aby sme mohli povedať, či sú rozdielne výsledky medzi študovanými skupinami výsledkom rôznych detekčných metód stanovenia protilátok, alebo ide o vplyv populačno-genetických aspektov, prípadne vplyv prostredia, bude treba ďalšie štúdie s väčším počtom pacientov (21, 22).

Anti-SAE protilátky

Anti-SAE, „small ubiquitin-like modifier activating enzyme“, protilátky boli prvýkrát identifikované Betteridgeom et al. v roku 2007 a v roku 2009 tou istou skupinou potvrdené na väčšej skupine IIM pacientov. Cieľovým antigénom anti-SAE protilátok je „Small Ubiquitin-like Modifier (SUMO) activating enzyme“, ktorý sa skladá z dvoch podjednotiek SAE1 a SAE2, s molekulovou hmotnosťou 40 a 90 kDa. SUMO je malý proteín štruktúrne podobný ubiquitínu a hrá kľúčovú úlohu v posttranslačnej úprave špecifických proteínov, ako napríklad proteín kináza a transkripčné faktory. Autori vo svojej štúdii zistili prítomnosť anti-SAE protilátok u 8 % dospelých pacientov s DM, avšak ani u jedného s iným ochorením, ani u zdravých jedincov. V práci z roku 2009 Betteridge et al. tiež identifikovali imunogenetickú asociáciu medzi produkciou anti-SAE protilátok a HLA systémom. Všetci anti-SAE pozitívni pacienti exprimovali aspoň jednu kópiu alely HLA-DQB1*03 a HLA-DRB1*04-DQA1*03-DQB1*03, prítomnosť týchto alel je teda vysoko rizikovým faktorom (23). Talianski autori na skupine 183 pacientov dokázali prítomnosť anti-SAE protilátok u 7 % pacientov s DM, čím potvrdili anti-SAE ako protilátky špecifické pre DM. Pacienti anti-SAE pozitívni trpeli hlavne na kožné a svalové prejavy DM, na druhej strane dysfágie,ILD a artritída sa u nich zväčša nevyskytovali (24). Na druhej strane japonskí autori potvrdili prítomnosť anti-SAE protilátok len u 2 zo 110 (1,8 %) sledovaných pacientov s DM, ani jeden nemal amyotickú alebo juvenilnú DM (25). Na základe uvedených publikácií môžeme anti-SAE protilátky považovať za špecifický marker pre DM.

Anti-200/100 (anti-HMGCR) protilátky

Pomerne nedávno boli u pacientov s nekrotizujúcou myopatiou opísané nové autoprotilátky. Christopher-Stine et al. vo svojej štúdii z roku 2010 (26) testovali u 225 pacientov s myozitídou súčasne vzorky biopsie svalov a autoprotilátky v sére. U 38 pacientov bola histologicky dokázaná nekróza myofybríl, pričom u 26 z týchto pacientov neboli dokázané žiadne známe autoprotilátky. Imunoprecipitáciou boli v 16 sérach týchto pacientov objavené nové autoprotilátky, ktoré reagovali s 200 a 100 kDa proteínmi (anti-200/100 protilátky), zo zvyšných 187 sér pacientov bez nekrózy myofybríl boli tieto protilátky zachytené len u jedného pacienta. Zaujímavým zistením bolo tiež, že až u 63 % z týchto pacientov boli pred prepuknutím svalových bolestí podávané statíny, čo je signifikantne viac oproti ostatným pacientom s DM (15,2 %), prípadne PM (18,4 %). Autori teda charakterizujú anti-200/100 ako protilátky asociované so statínmi indukovanou nekrotizujúcou myopatiou. Neskôr bol tou istou skupinou autorov (27) identifikovaný terčový antigén anti-200/100 protilátok, ktorým je „3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme a reductase“ (HMGCR) a bola zistiteľná aj imunogenetická asociácia produkcie anti-HMGCR s HLA systémom, kde sa alela DRB1*11:01 javí ako vysoko asociovaná s anti-HMGCR myopatiou, a to bez vplyvu etnickej skupiny. Tieto výsledky napovedajú o vzťahu medzi expozíciou statínmi, zvýšenou expresiou HMGCR a prezentáciou HMGC-peptidov alelou DRB1*11:01. Napriek tomu, že mechanizmus vzniku a rozvoja anti-HMGCR autoimunity nie je známy, vieme, že expresia HMGCR proteínov je up-regulovaná v bunkových kultúrach vystavených statínom, HMGCR proteíny sú exprimované v nízkych koncentráciách v normálnych svaloch, avšak vo vysokých koncentráciách v bioptických

vzorkách regenerujúcich svalov pacientov s HMGC-asociovanou nekrotizujúcou myopatiou. Tieto poznatky napovedajú, že anti-HMGCR myopatia môže byť u geneticky predisponovaných jedincov iniciovaná nadexpresiou HMGCR v súvislosti s užívaním statínov a pokračuje (počas podávania statínov) v dôsledku zvýšených hodnôt HMGCR v regenerujúcich svalových bunkách, ktoré sa stávajú terčom imunitného systému. Tento koncept HMGCR-myopatie však ešte vyžaduje experimentálne potvrdenie (28).

Klinické využitie a záver

V našom príspevku sme sa snažili urobiť stručný prehľad nových autoprotilátok a ich antigénových terčov, ktoré boli opísané pri autoimunitných myopatiách v posledných rokoch. Ide hlavne o MSA autoprotilátky, ktorých prevalencia síce nemusí byť vysoká, avšak špecifita pre dané ochorenie sa javí veľmi vysoká. Podstatným poznatkom je, že sa vo väčšine prípadov nestretávame s prekryvaním týchto protilátok u jedného pacienta, aj preto je odporúčané testovať ich vždy paralelne. Čo je však najpodstatnejšie, napriek tomu, že za zlatý štandard detekcie autoprotilátok pri autoimunitných myopatiách môže byť považovaná imunoprecipitácia, čoraz rýchlejšie sa do klinickej praxe dostávajú aj iné detekčné systémy (ELISA, Imunoblot), ktorých senzitivita a špecifita je porovnateľná s imunoprecipitáciou, a dôkaz nových autoprotilátok sa preto postupne stáva súčasťou klinickej imunologickej diagnostiky autoimunitných myopatií. V súčasnosti už vieme, okrem protilátok anti-HMGCR, stanoviť všetky z uvedených nových autoprotilátok imunoblotom, pričom sa predpokladá, že aj anti-HMGCR sa čoskoro stanú súčasťou rutínnej imunologickej diagnostiky.

Literatúra

1. Nakashima R, Mimori T. Clinical and pathophysiological significance of myositis-specific and myositis-associated autoantibodies. *Int. J. Clin. Rheumatol.* 2010;5(5):523–536.
2. Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N. Anti-synthetase syndrome: a new autoantibody to phenylalanyl transfer RNA synthetase (anti-Zo) associated with polymyositis and interstitial pneumonia. *Rheumatology (Oxford)*. 2007 Jun;46(6):1005–8. Epub 2007 Mar 27.
3. Hashish L, Trieu EP, Sadanandan P, Targoff IN. Identification of autoantibodies to tyrosyl-tRNA synthetase in dermatomyositis with features consistent with antisynthetase syndrome. *Arthritis Rheum.* 2005;52(Suppl 9):S312.
4. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007 Apr;56(4):1295–303.
5. Špalek P. Dermatomyozitída – patogenéza, klinický obraz, diagnostické kritériá a liečba. *Neurológia.* 2007;2(3):161–168.
6. 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 May;52(5):1571–1576.
7. Nakashima R, Imura Y, Kobayashi S, et al. The RIG-I-like receptor IFIH1/MDA5 is a dermatomyositis-specific autoantigen identified by the anti-CADM-140 antibody. *Rheumatology (Oxford)*. 2010;49(3):433–440.
8. Sato S, Hoshino K, Satoh T, et al. RNA helicase encoded by melanoma differentiation-associated gene 5 is a major autoantigen in patients with clinically amyopathic dermatomyositis: Association with rapidly progressive interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009 Jul; 60(7):2193–2200.
9. Labirua a Lundberg 2010, Fiorentino a kol. 2011, Chaisson NF, Paik J, Orbai AM, et al. A Novel Dermato-Pulmonary Syndrome Associated With MDA-5 Antibodies: Report of 2 Cases and Review of the Literature. *Medicine (Baltimore)*. 2012 Jul;91(4):220–228.
10. Labrador-Horrillo M, Martinez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguas E, Balada E, Vilar-dell-Tarres M, Juárez C. Anti-MDA5 Antibodies in a Large Mediterranean Population of Adults with Dermatomyositis. *Journal of Immunology Research*. 2014.
11. Targoff IN, Mamyrova G, Trieu EP, et al. A novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2006;54(11):3682–3689.

- 12.** Kaji K, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. Identification of a novel autoantibody reactive with 155 and 140 kDa nuclear proteins in patients with dermatomyositis: an association with malignancy. *Rheumatology (Oxford)*. 2007;46(1):25–28.
- 13.** Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Grau-Junyent JM, Labrador-Horrillo M. Malignancy and myositis: novel autoantibodies and new insights. *Curr Opin Rheumatol*. 2010 Nov;22(6):627–32.
- 14.** Fujimoto M, Hamaguchi Y, Kaji K, Matsushita T, Ichimura Y, Koderá M, Ishiguro N, Ueda-Hayakawa I, Asano Y, Ogawa F, Fujikawa K, Miyagi T, Mabuchi E, Hirose K, Akimoto N, Hattá N, Tsutsui K, Higashi A, Igarashi A, Seishima M, Hasegawa M, Takehara K. Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcription intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):513–22.
- 15.** Labrador-Horrillo M, Martínez MA, Selva-O'Callaghan A, Trallero-Araguás E, Balada E, Vilardeñell-Tarrés M, Juárez C. Anti-TIF1 γ antibodies (anti-p155) in adult patients with dermatomyositis: comparison of different diagnostic assays. *Ann Rheum Dis*. 2012 Jun;71(6):993–6.
- 16.** Trallero-Araguás E, Rodrigo-Pendas JA, Selva-O'Callaghan A, et al. Usefulness of anti-p155 autoantibody for diagnosing cancer-associated dermatomyositis: a systematic review and metaanalysis. *Arthritis Rheum*. 2012 Feb;64(2):523–532.
- 17.** Oddis CV, Fertig N, Goel A, et al. Clinical and serological characterisation of the anti-MJ antibody in childhood myositis. *Arthritis and Rheumatism*. 1997;40:5139.
- 18.** Gunawardena H, Wedderburn LR, Chinoy H, et al. Autoantibodies to a 140-kd protein in juvenile dermatomyositis are associated with calcinosis. *Arthritis Rheum*. 2009 Jun;60(6):1807–1814.
- 19.** Espada G, Maldonado Cocco JA, Fertig N, Oddis CV. Clinical and serologic characterization of an Argentine pediatric myositis cohort: identification of a novel autoantibody (anti-MJ) to a 142-kDa protein. *J Rheumatol*. 2009 Nov;36(11):2547–2551.
- 20.** Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H et al. Autoantibodies to the p140 autoantigen NXP-2 in adult dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2009;60:S304.
- 21.** Ceribelli A, Fredi M, Taraborelli M, et al. Anti-MJ/NXP-2 autoantibody specificity in a cohort of adult Italian patients with polymyositis/dermatomyositis. *Arthritis Res Ther*. 2012 Apr 30;14(2):R97.
- 22.** Ichimura Y, Matsushita T, Hamaguchi Y, et al. Anti-NXP2 autoantibodies in adult patients with idiopathic inflammatory myopathies: possible association with malignancy. *Ann Rheum Dis*. 2012 May;71(5):710–713.
- 23.** Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, et al. Clinical and human leucocyte antigen class II haplotype associations of autoantibodies to small ubiquitin-like modifier enzyme, a dermatomyositis-specific autoantigen target, in UK Caucasian adult-onset myositis. *Ann Rheum Dis*. 2009;68(10):1621–1625.
- 24.** Tarricone E, Ghirardello A, Rampudda M, Bassi N, Punzi L, Doria A. Anti-SAE antibodies in autoimmune myositis: Identification by unlabelled protein immunoprecipitation in an Italian patient cohort. *J Immunol Methods*. 2012 Oct 31;384(1–2):128–34.
- 25.** Muro Y, Sugiura K, Akiyama M. Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity*. 2013 Jun;46(4):279–84.
- 26.** Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G, et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum*. 2010 Sep;62(9):2757–2766.
- 27.** Mammen AL, Chung T, Christopher-Stine L, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. *Arthritis Rheum*. 2011 Mar;63(3):713–721.
- 28.** Casciola-Rosen L, Mammen AL. Myositis autoantibodies. *Curr Opin Rheumatol*. 2012 November;4(6).



RNDr. Elena Tibenská, PhD.
 Medirex a. s., člen skupiny **MEDIREX GROUP**
 Galvaniho 17/C, 821 04 Bratislava
 elena.tibenska@medirex.sk