



## Autoanticorpi anti-proteina XRCC4 e anti-DNA ligasi 4

### Sinonimi

**XRCC4:** X-ray repair cross-complementing protein 4

**DNA ligase 4:** DNA ligase IV, Polydeoxyribonucleotide synthase [ATP] 4

### Indicazioni

► A scopi scientifici

Autoanticorpi contro la proteina XRCC4 e contro la DNA ligasi 4 sono stati riscontrati in pazienti affetti da lupus eritematoso sistemico ed altre connettiviti (Lee et al.2002) principalmente attraverso una metodica, la quale permetteva di mettere in evidenza soltanto unitamente gli anticorpi dell'una e dell'altra specificità (ELISA con tutti e due gli antigeni [XRCC4, ligasi] assorbiti nel pozzetto della placca). Come rivelato dal Western blot i pazienti possono formare anticorpi diretti più contro l'uno o l'altro antigene ma anche contro tutti e due.

### Antigeni

Gli anticorpi sono diretti contro membri del sistema di riparazione dell'NHEJ (il **N**on **H**omologous **E**nd **J**oining), che riunisce le due estremità del DNA rotto in assenza di una sequenza che funge da stampo. Questo sistema coinvolge cinque molecole quali Ku70, Ku80, DNA-PKcs, XRCC4 e la DNA ligasi 4. Tutte e cinque possono divenire bersaglio di autoanticorpi umani. L'evento primario della formazione del complesso di riparazione è rappresentato dall'associazione dell'eterodimero Ku70/Ku80 alla serine/treonine chinasi DNA-PKcs per costituire il complesso della DNA-PK. Questo complesso proteico legato al sito di rottura recluta la proteina XRCC4 e la DNA ligasi4. XRCC4 si lega alla DNA ligasi4 e ne stimola l'attività catalitica. Il complesso è in grado di ravvicinare le estremità del DNA e di legarle (Chen et al. 2000; Nick McElhinny et al. 2000).

La proteina XRCC4 (MM 38,3 kDa; cromosoma 5q14.2) è coinvolto nell'NHEJ del DNA per la riparazione di rotture a doppio filamento. XRCC4 aumenta l'attività della formazione del legame della DNA ligasi.

La DNA ligasi (MM 104 kDa, cromosoma 13q33-q34) è un enzima appartenente alla categoria delle ligasi essendo in grado di legare due frammenti di DNA che hanno subito una rottura a doppio filamento o una rottura a singolo filamento. Catalizza la formazione di legami covalenti fosfodiesterici tra nucleotidi di DNA adiacenti.

**Tabella 1** Prevalenza di anti-XRCC4 / anti-DNA ligasi in pazienti con connettiviti

Malattie	Soggetti	anti-XRCC4/DNA ligasi	[%]	Autori
Lupus eritematoso	91	17	<b>18,7</b>	Lee et al. 2002
Sclerosi sistemica	7	0	-	
Polimiosite	3	0	-	
Dermatomyosite	2	0	-	
Sindrome di Sjögren	2	0	-	
Sindrome di overlap	21	5	<b>23,8</b>	
Granulomatosi di Wegener	2	0	-	
Sintomi autoimmunitari	24	2	<b>8,3</b>	
Soggetti controllo	16	0	-	



## Autoanticorpi anti-proteina XRCC4 e anti-DNA ligasi 4

<b>Autoanticorpi</b>	Gli autoanticorpi sono diretti contro molteplici epitopi del complesso DNA ligasi 4/XRCC4 sia conformazionali sia lineari, non conformazionali. Quindi non tutti gli anticorpi sierici, i quali reagivano con antigeni nativi in ELISA, potevano essere rilevati in Western blot. Un epitopo lineare principale su XRCC4, come nei siti dell'attacco di enzimi infiammatori e dell'apoptosi è stato riconosciuto dagli anticorpi di tre pazienti.
<b>Prevalenza</b>	Anticorpi anti-XRCC4 ed anti -DNA ligasi sono stati riscontrati nell'8 - 24 % dei pazienti affetti da connettiviti (Lee et al. 2002; tabella 1).
<b>Metodi di ricerca</b>	ELISA con un complesso antigenico nativo di DNA ligasi 4/XRCC4 prodotto nelle cellule di insetto (Sf9) infettate dai rispettivi vettori di espressione di baculovirus e Western blot usando lo stesso antigene.
<b>Bibliografia</b>	<p>Chen L, Trujillo K, Sung P, Tomkinson AE: Interactions of the DNA ligase IV-XRCC4 complex with DNA ends and the DNA-dependent protein kinase. <i>J Biol Chem</i> (2000); 275(34): 26.196 - 26.205 (PMID: <a href="#">10854421</a>).</p> <p>Lee KJ, Dong X, Wang J, Takeda Y, Dynan WS: Identification of human autoantibodies to the DNA ligase IV/XRCC4 complex and mapping of an autoimmune epitope to a potential regulatory region. <i>J Immunol</i> (2002); 169(6): 3.413 - 3.421 (PMID: <a href="#">12218164</a>).</p> <p>Nick McElhinny SA, Snowden CM, McCarville J, Ramsden DA: Ku recruits the XRCC4-ligase IV complex to DNA ends. <i>Mol Cell Biol</i> (2000); 20(9): 2.996 - 3.003 (PMID: <a href="#">10757784</a>).</p>