



Autoanticorpi anti-DNA-PK_{cs}

Sinonimo Proteina chinasi DNA dipendente

- Indicazioni**
- ▶ A scopi scientifici
 - ▶ Miopatie infiammatorie idiopatiche
 - ▶ Lupus eritematoso sistemico
 - ▶ Sclerosi sistemica
 - ▶ Connettiviti da sovrapposizione (overlap)

vedi anche ▶ Autoanticorpi nelle miopatie infiammatorie idiopatiche

Antigene La DNA-PKcs (proteina chinasi DNA-dipendente, subunità catalitica [cs]; EC 2.7.1.1.1; MM 469 kDa; cromosoma 8q11) costituisce un enzima coinvolto nella riparazione delle soluzioni di continuità della doppia elica del DNA (rottura a doppio filamento). La sua localizzazione all'interno delle cellule eucariotiche è prevalentemente nucleare. Quindi anticorpi anti-DNA-PKcs nei sieri di pazienti con connettiviti mettono in mostra un quadro anti-nucleare in immunofluorescenza indiretta (IFI) su cellule eucariotiche. Ulteriormente questo antigene si presenta anche in altri compartimenti cellulari, quali il citoplasma e la membrana plasmatica, ed è in grado di trasferirsi da un compartimento all'altro (Huston et al. 2008). DNA-PKcs forma un complesso insieme a un altro antigene, chiamato Ku, contro il quale anche gli autoanticorpi si possono sviluppare in pazienti affetti da connettiviti (autoanticorpi anti-Ku). Il complesso della DNA-PKcs è un etero-trimero costituito dalla subunità catalitica DNA-PKcs e da questa subunità regolatoria, che consiste di due molecole note come Ku70 e Ku 80 (Dip e Naegeli 2005). Questo complesso svolge un ruolo fondamentale nel mantenimento dell'integrità genomica grazie alla sua capacità di riparare le rotture a doppio filamento del DNA.

Prevalenza La prevalenza degli autoanticorpi anti-DNA-PKcs nelle connettiviti diverse è indicata in tabella 1. Gli anticorpi si trovano particolarmente associati con la dermato-polimiosite, la connettivite mista e sindromi di overlap, meno frequentemente si direbbe con l'LSE e la sclerosi sistemica, ma i pochi studi non permettono conclusioni a largo raggio. Frequentemente l'apparizione degli anti-DNA-PKcs è accompagnata da anticorpi contro altri membri del sistema della riparazione del DNA quali l'antigene Ku, PRAP (poli(ADP-ribosio) polimerasi), DNA ligasi, WRN (proteina di sindrome di Werner) o Mre11 (Schild-Poulter et al. 2008).

Immunopatologia Le cause dello sviluppo degli anticorpi e il loro ruolo nella patologia sono sconosciuti finora. DNA-PKcs, come gli altri antigeni coinvolti nella riparazione del DNA, quali PMS1, PMS2, MLH1, PARP, fra l'altro viene scissa da granzima B e caspasi 3 (Casciola-Rosen et al. 1999, 2001; McConnell et al. 1997). Quindi la DNA-PKcs si integrerebbe nel numero degli antigeni che possiedono sequenze aminoacidiche idrolizzabili da enzimi coinvolti nell'apoptosi, rendendoli in grado di generare una risposta autoimmunitaria. Non è noto finora se anti-DNA-PKcs sia in grado di mantenere processi distruttivi nei tessuti.

Metodi di ricerca Radioimmuno-precipitazione di proteine estratte da cellule HeLa (Suwa et al. 1996) o K562 (Satoh et al. 1966), marcate *in vivo* con ³⁵S-metionina o ³⁵S-metionina/³⁵S-cisteina.

Immunoprecipitazione di proteine estratte da cellule HeLa, SDS-PAGE e Western blot. Proteine precipitate sono state identificate con anticorpi specifici (Schild-Poulter et al. 2008). Immunoblot con estratti citoplasmatici di cellule HeLa (Casciola-Rosen et al. 2001).

Non deve stupire, che questi metodi diversi, non standardizzati riscontrassero risultati molto divergenti a proposito della prevalenza di anti-DNA-PKcs nei campioni studiati (tabella 1).



Autoanticorpi anti-DNA-PK_{CS}

Tabella 1 Prevalenza di anti-DNA-PKcs in pazienti con connettiviti

Malattie	Soggetti	anti-DNA-PKcs	[%]	Autori
Lupus eritematoso sistemico	99	10	10,1	Schild-Poulter et al. 2008
	175	1	0,6	Satoh et al. 1996
	147	2	1,7	Suwa et al. 1996
Sclerosi sistemica	57	3	5,3	Schild-Poulter et al. 2008
	130	0	-	Satoh et al. 1996
	69	2	2,9	Suwa et al. 1996
Polimiosite/Dermatomiosite	23	5	21,7	Schild-Poulter et al. 2008
	32	0	-	Satoh et al. 1996
	17	2	11,7	Suwa et al. 1996
	53	1 *	1,9	Casciola-Rosen et al. 2001
Sindrome di Sjögren	10	0	-	Schild-Poulter et al. 2008
	23	0	-	Satoh et al. 1996
	20	0	-	Suwa et al. 1996
MCTD/UDCTD	12	0	-	Schild-Poulter et al. 2008
	48	2	4,0	Satoh et al. 1996
	19	4	21,0	Suwa et al. 1996
Artrite reumatica	38	2	5,3	Schild-Poulter et al. 2008
	58	0	-	Satoh et al. 1996
	40	0	-	Suwa et al. 1996
Soggetti controllo	57	0	-	Schild-Poulter et al. 2008
	54	0	-	Satoh et al. 1996
	80	0	-	Suwa et al. 1996

* Insieme ad anticorpi anti-PMS1, anti-PARP e contro due proteine indifferenziate di 130 kDa e 190 kDa

Bibliografia

Casciola-Rosen LA, Pluta AF, Plotz PH, Cox AE, Morris S, Wigley FM, Petri M, Gelber AC, Rosen A: The DNA mismatch repair enzyme PMS1 is a myositis-specific autoantigen. *Arthritis Rheum* (2001); 44(2): 389 - 396 (PMID: [11229471](#)).

Casciola-Rosen LA, Anhalt GJ, Rosen A: DNA-dependent protein kinase is one of a subset of autoantigens specifically cleaved early during apoptosis. *J Exp Med* (1995); 182(6): 1.625 - 1.634 (PMID: [7500007](#)).



Autoanticorpi anti-DNA-PK_{CS}

Dip R, Naegeli H: More than just strand breaks: the recognition of structural DNA discontinuities by DNA-dependent protein kinase catalytic subunit. *FASEB J* (2005); 19(7): 704 - 715 (PMID: [15857885](#)).

Huston E, Lynch MJ, Mohamed A, Collins DM, Hill EV, MacLeod R, Krause E, Baillie GS, Houslay MD: EPAC and PKA allow cAMP dual control over DNA-PK nuclear translocation. *Proc Natl Acad Sci* (2008); 105(35): 12.791 - 12.796 (PMID: [18728186](#)).

Jafri F, Hardin JA, Dynan WS: A method to detect particle-specific antibodies against Ku and the DNA-dependent protein kinase catalytic subunit in autoimmune sera. *J Immunol Methods* (2001); 251(1-2): 53 - 61 (PMID: [11292481](#)).

McConnell KR, Dynan WS, Hardin JA: The DNA-dependent protein kinase catalytic subunit (p460) is cleaved during Fas-mediated apoptosis in Jurkat cells. *J Immunol* (1997); 158(5): 2.083 - 2.089 (PMID: [9036952](#)).

Satoh M, Ajmani AK, Stojanov L, Langdon JJ, Ogasawara T, Wang J, Dooley MA, Richards HB, Winfield JB, Carter TH, Reeves WH: Autoantibodies that stabilize the molecular interaction of Ku antigen with DNA-dependent protein kinase catalytic subunit. *Clin Exp Immunol* (1996); 105(3): 460 - 467 (PMID: [8809135](#)).

Schild-Poulter C, Su A, Shih A, Kelly OP, Fritzler MJ, Goldstein R, Haché RJ: Association of autoantibodies with Ku and DNA repair proteins in connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008); 47(2): 165 - 171 (PMID: [18208821](#)).

Suwa A, Hirakata M, Takeda Y, Okano Y, Mimori T, Inada S, Watanabe F, Teraoka H, Dynan WS, Hardin JA: Autoantibodies to DNA-dependent protein kinase. Probes for the catalytic subunit. *J Clin Invest* (1996); 97(6): 1.417 - 1.421 (PMID: [8617873](#)).