



Autoanticorpi anti-PMS1

Indicazioni

- ▶ A scopi scientifici
- ▶ Miopatie infiammatorie idiopatiche
- ▶ Anemia aplastica

vedi anche

- ▶ [Autoanticorpi nelle miopatie infiammatorie idiopatiche](#)
- ▶ [Autoanticorpi nelle malattie ematologiche \(eritrociti\)](#)

Autoanticorpi anti-PMS1 sono stati rilevati in qualche paziente affetto da miopatie idiopatiche e la prima volta considerati come possibili marcatori specifici per le miopatie idiopatiche (Casciola-Rosen et al. 2001). Più tardi anti-PMS1 sono stati riscontrati anche in pazienti affetti da anemia aplastica (Hirano et al. 2004).

Antigene

PMS1 (**p**ost **m**eiotic **s**egregation increased; MM 105,8 kDa, cromosoma 2q31) costituisce un membro della famiglia proteica mutL/hexB, che appartiene al sistema correttore di appaiamento del DNA (mismatch repair) (tabella 1), il quale consiste in un complesso proteico in grado di riconoscere nel DNA il nucleotide spaiato e di eliminarlo. PMS1 può formare eterodimeri con MLH1, un'altra proteina coinvolta nella riparazione degli errori di appaiamento. Le proteine PMS e MLH si contraddistinguono per una regione altamente conservata di circa 300 aminoacidi N-terminali e per una regione più variabile C-terminale. PMS1 e il suo omologo strettamente imparentato PMS2 vengono scisse da granzima B durante l'apoptosi, indotta da granuli di linfociti T citotossici, in un frammento N-terminale di 55 kDa e in un frammento C-terminale di 48 kDa (Casciola-Rosen et al. 1999, 2001).

Mutazioni a carico dei geni del mismatch repair (principalmente *MLH1*, più raramente *PMS2*) sono associate ad un rischio aumentato di cancro coloretale. Pazienti con cancro coloretale ereditario non-poliposo (HNPCC; sindrome di Lynch) possono rivelare anche mutazioni del gene *PMS1* (Silva et al. 2009).

Tabella 1 Proteine del sistema correttore di appaiamento del DNA di *E.coli* ed omologhi umani

<i>E. coli</i>	Uomo	Note
mutS	MSH2 MSH3 MSH4 MSH5 MSH6	MSH: mutS -protein h omolog
mutL	MLH1 MLH2 PMS1 PMS2	MLH: mutL -homolog PMS: p ost m eiotic s egregation (queste proteine sono interessate anche nel crossing over della meiosi)
mutH	-	endonucleasi di <i>E. coli</i>

L'inattivazione a causa di mutazioni di enzimi appartenenti al sistema correttore di appaiamento di *E.coli* porta alla genesi dei ceppi ipermutati. I prodotti dei geni appartenenti a questo complesso quindi sono stati chiamati proteine **mut**. Tre di queste proteine sono essenziali: MutS, MutL ed MutH. MutS costituisce un omologo di HexA, MutL invece di HexB. Con HexA/B sono state denominate le proteine rispettive di *S. pneumoniae* nei cui batteri era stato scoperto per la prima volta il sistema correttore di appaiamento.



Autoanticorpi anti-PMS1

Autoanticorpi

Autoanticorpi anti-PMS1 sono stati riscontrati la prima volta in pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche attraverso la metodica di radioimmuno-precipitazione di antigeni ricombinanti, marcati con ^{35}S -metionina, ottenuti da trascrizione e traduzione *in vitro*. Gli autoanticorpi appartengono, come si deduce dalle metodiche usate per il loro riscontro, all'isotipo IgG. Gli autoanticorpi evidenziati in pazienti con miopatia erano diretti solo contro il frammento C-terminale di 48 kDa. Essi non reagivano con antigeni estratti da cellule HeLa dopo SDS-PAGE e Western blotting (antigeni denaturati), bensì soltanto con la PMS1 formata attraverso la trascrizione e traduzione *in vitro* (al contrario di anticorpi anti-PMS1 prodotti nel coniglio). Tale reazione è spiegata con un legame esclusivo ad epitopi conformazionali della PMS1. Al confronto di questo gli anticorpi anti-PMS1 dei pazienti affetti da anemia aplastica reagivano anche con antigeni denaturati dopo elettroforesi (SDS-PAGE) e western blotting. Forse si tratta di anticorpi di diverse specificità antigeniche dipendenti dal tipo della malattia.

Tutti i pazienti anti-PMS1 positivi esibivano simultaneamente anticorpi contro altri membri della famiglia proteica, quali PMS2 e MHL1 oppure contro Mi-2, DNA-PKcs (subunità catalitica [cs] della proteina chinasi DNA dipendente), poli(ADP-ribosio)-polimerasi (PARP) e proteine indefinite con mobilità elettroforetica di 68, 85, 125, 130 e 190 kDa (SDS-PAGE). Non esistevano associazioni ad anticorpi anti-aminoacil-tRNA sintetasi (istidil-, treonil-, adenil-, glicil- oppure isoleucil -tRNA-sintetasi).

Tabella 2 Prevalenza degli autoanticorpi anti-PMS1

Malattie	Numero	anti-PMS1	[%]	Autori
Miopatie idiopatiche	53	4 * ¹	7,5	Casciola-Rosen et al. 2001
Lupus eritematoso	50	-	-	
Sclerosi sistemica	44	-	-	
Soggetti controllo	39 * ¹	-	-	
Anemia aplastica * ²	30	3	10,0	Hirano et al. 2004
Anemia aplastica * ³	18	-	-	
Trasfusioni multiple	20	-	-	
Soggetti controllo	35	-	-	

*¹ Un soggetto ulteriore anti-PMS positivo si presentava con esantema acuta di Herpes zoster.

*² Pazienti giapponesi

*³ Pazienti americani

*⁴ I pazienti si presentavano con altri autoanticorpi associati:

paziente 1°: anti-Mi-2, anti-proteina 68 kDa

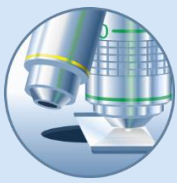
paziente 2°: anti-DNA-PK_{cs} (proteina chinasi DNA dipendente), anti-PARP (poli-(ADP-ribosio)-polimerasi, anti-proteina 130 kDa, anti-proteina 190 kDa

paziente 3°: anti-proteina 125 kDa

paziente 4°: anti-PMS-2, anti-MLH1, anti-proteina 85 kDa

Prevalenza

Anticorpi anti-PMS1 sono stati riscontrati nel 7,5 % dei pazienti con miopatie infiammatorie idiopatiche. Si trattava di pazienti con dermatomiosite, polimiosite, miosite eosinofila e miosite indifferenziata. Gli anticorpi non sono stati evidenziati in campioni di pazienti con lupus eritematoso sistemico, sclerosi sistemica o in soggetti sani. Solo un soggetto con esantema acuta causata da Herpes zoster ne rivelava.



Autoanticorpi anti-PMS1

In ricerche giapponesi, anti-PMS1 sono stati riscontrati nel 10 % dei pazienti affetti da anemia aplastica. In un campione di pazienti americani con la stessa malattia, tali anticorpi non potevano essere evidenziati (Hirano et al. 2004), un fatto, che forse si basa su differenze etniche.

Immunopatologia

Sembra che la reazione degli anticorpi anti-PMS1 in pazienti con miopatie soltanto con il frammento C-terminale meno conservato, sia un fenomeno particolare. Le cause dello sviluppo degli anticorpi e il loro ruolo nella patologia finora sono sconosciuti. PMS1, come gli altri antigeni miosite associati o miosite specifici (PMS2, MLH1, DNA-PK_{cs}, PARP, Mi-2, qualche aminoacil-tRNA sintetasi, SRP-72, U170K, PM-Scl), viene scissa da granzima B (Casciola-Rosen et al. 1999, 2001). Quindi la PMS1 si integrerebbe nel numero degli antigeni che possiedono sequenze aminoacidiche idrolizzabili da enzimi coinvolti nell'apoptosi. Siccome gli anticorpi diretti contro questi antigeni spesso si espongono associati a particolari fenotipi clinici, pare possibile, che fattori specifici tessutali e patogenetici siano coinvolti nella genesi della patologia autoimmune. Non è noto finora se anti-PMS1 siano in grado di mantenere processi distruttivi nei tessuti.

Metodi della ricerca

Radioimmuno-precipitazione di PMS1 ricombinante, marcata con ³⁵S-metionina ottenuta da trascrizione e traduzione *in vitro* (Casciola-Rosen et al. 2001). Metodica Western blot usando come antigene la PMS1 ricombinante, prodotta nei batteri. Campioni della ricerca: siero.

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 L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A: Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. *J Exp Med* (1999); 190(6): 815 - 826 (PMID: [10499920](#)).

Hirano N, Butler MO, Guinan EC, Nadler LM, Kojima S: Presence of anti-kinectin and anti-PMS1 antibodies in Japanese aplastic anaemia patients. *Br J Haematol* (2004); 128(2): 221 - 223 (PMID: [15638857](#)).

Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM: Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. *Sao Paulo Med J* (2009); 127(1): 46 - 51 (PMID: [19466295](#)).