



## Autoanticorpi anti-SAE (enzima SUMO attivante E1)

<b>Acronimi</b>	SAE ( <b>S</b> UMO- <b>a</b> ctivating <b>e</b> nzyme E1), SUMO ( <b>s</b> mall <b>u</b> biquitin related <b>m</b> odifier), SAE1, SAE2 (subunità dell'enzima SUMO attivante E1).
<b>Sinonimi</b>	autoanticorpi anti-enzima SUMO attivante E1
<b>Indicazioni</b>	▶ Dermatomiosite  Di solito la ricerca degli anticorpi anti-SAE non è indicato su sieri negativi per ANA-IFI.
<b>vedi</b>	▶ <u>Autoanticorpi nelle miopatie infiammatorie idiopatiche</u>

Autoanticorpi anti-enzima SUMO-attivante E1 (anti-SAE) sono stati riscontrati la prima volta in due pazienti affetti da dermatomiosite attraverso l'immunoprecipitazione di proteine <sup>35</sup>S-metionina marcate su estratti di cellule K562. Gli anticorpi precipitavano rispettivamente due proteine di pesi molecolari di 40 e 90 kDa, che mediante la spettrometria di massa si rivelavano come le due subunità dell'enzima Sumo attivante E1 (Betteridge et al. 2007).

<b>Antigene</b>	L'enzima SUMO-attivante E1 è un complesso eterodimerico, formato dalle subunità SAE1 (anche chiamato Aos1; MM 38,4 kDa) e SAE2 (Uba2, MM 71,2 kDa), entrambe localizzate a livello nucleare, escluse dai nucleoli, come rivelate mediante immunofluorescenza indiretta (IFI) (Desterro et al. 1999; Gong et al. 1999). La proteina SUMO1 umana (101 amino acidi; MM 10,6 kDa) è un marcatore per proteine bersaglio durante le loro modifiche post-traslazionali (sumoilazione), non solo allo scopo della loro degradazione proteasomale ma anche per vari processi intracellulari come per esempio trasporto nucleare, regolazione della trascrizione e apoptosi. Il legame di SUMO1 alle proteine bersaglio avviene attraverso vari passi di reazione. Dopo l'idrolisi di quattro aminoacidi C-terminali (attraverso proteasi sentrina-specifiche) la SUMO1 viene legata alla subunità SAE2 dell'enzima SUMO attivante E1 per legame tioestere seguito dal suo trasferimento sull'enzima successivo E2, che realizza il legame della SUMO1 ad una lisina specifica della proteina bersaglio, ciò viene rafforzato mediante il terzo enzima E3 (Sarge e Park-Sarge 2009; Wang et al. 2009).
-----------------	---

<b>Autoanticorpi</b>	Gli autoanticorpi anti-SAE simultaneamente precipitano le due subunità SAE1 e SAE2, tuttavia finora non è conosciuto su quale epitopo immunoreattivo si lega l'anticorpo. Siccome anti-SAE sono stati rivelati in due pazienti giapponesi usando da sola la subunità SAE1 come antigene (Muro et al. 2013), al minimo questa subunità porterebbe epitopi immunoreattivi. A causa delle metodiche utilizzate per la rilevazione degli anti-SAE, si può supporre, che appartengano alla classe dell'IgG. Riscontrati con l'IFI su cellule HEp-2, mostrano un pattern nucleare granulare fine (titoli 1 : 160 - 1 : 2.560) escludendo i nucleoli (Betteridge et al. 2009; Muro et al. 2013; Fujimoto et al. 2013). La precipitazione di proteine addizionali finora sconosciute da alcuni sieri anti-SAE positivi (Betteridge et al. 2009), ci fa supporre, che anche altri anticorpi ignoti possano accompagnare gli anti-SAE. Sono stati riscontrati anti-SAE associati ad anti-Mi-2 (Tarricone et al. 2012) e ad anti-SS-A/Ro 52 (Fujimoto et al. 2013).
----------------------	--

<b>Prevalenza</b>	La prevalenza degli anti-SAE è stata investigata mediante quattro indagini su un campione di 1024 pazienti affetti da miopatie infiammatorie idiopatiche (tabella 1) e su un campione di controllo di simile quantità. Tranne due pazienti anti-SAE positivi affetti da dermatomiosite giovanile (Betteridge et al. 2011; Fujimoto et al. 2013), anti-SAE sono risultati associati solo alla forma adulta della dermatomiosite, non in pazienti affetti da polimiosite nè nei soggetti controllo. La loro prevalenza nei giapponesi è significativamente minore che negli europei. In virtù di questi risultati c'è da supporre, che anticorpi anti-SAE, quanto gli anticorpi anti-Mi-2 e anti-TIF1- $\gamma$ (transcriptional intermediary factor 1- $\gamma$ ), altrettanto reagenti con antigeni nucleari, costituiscano marcatori specifici della dermatomiosite.
-------------------	---



## Autoanticorpi anti-SAE (enzima SUMO attivante E1)

**Tabella 1** Prevalenza degli anti-SAE in pazienti europei e giapponesi affetti da miopatia infiammatoria idiopatica. Nei casi di dermatomiosite i dati percentuali si riferiscono al numero dei pazienti adulti.

Popolazione	tutti	Dermatomiosite			Polimiosite			Autori
		n	pos	%	n	pos	%	
UK	496 <sup>*1</sup>	131	11	<b>8,4</b>	135	0	0	Betteridge et al. 2009
Italia	213 <sup>*2</sup>	87	5	<b>6,7</b>	43	0	0	Tarricone et al. 2012
Giappone	110 <sup>*3</sup>	110	2	<b>2,1</b>	-	-	-	Muro et al. 2013
Giappone	1183 <sup>*4</sup>	456	7	<b>1,5</b>	62	0	0	Fujimoto et al. 2013

<sup>\*1</sup> compresi 11 pazienti con sindrome miosite-overlap, controlli: 150 SSc, 40 LES, 40 sani.

<sup>\*2</sup> compresi 12 pazienti con DM giovanile, controlli: 22 LES, 10 RA, 9 PsA, 7 SS, 3 SSc, 1 UCTD, 1 MCTD, 30 sani.

<sup>\*3</sup> compresi 13 pazienti con DM giovanile.

<sup>\*4</sup> compresi 11 pazienti con DM giovanile, controlli: 108 LES, 433 SSc, 124 ILD

SSc: Sclerosi sistemica progressiva, LES: Lupus eritematoso sistemico, RA: Artrite reumatoide,

PsA: Artrite psoriasica; UCTD: Connettivite non definita, MCTD: Connettivite mista, DM: Dermatomiosite,

ILD: Interstiziopatia polmonare.

### Clinica

Relative ai sintomi dei pazienti anti-SAE positivi, le quattro indagini non sono concordanti da tutti i punti di vista. Univoco è il messaggio: non ci sono differenze statistiche significative delle manifestazioni della dermatomiosite fra i pazienti anti-SAE positivi e anti-SAE negativi.

Nei pazienti europei sono state rilevate più spesso le teleangiectasie periungueali, febbre, perdita di peso, disfagia e la progressione della miosite (Betteridge et al. 2009), dall'altra parte un maggiore interessamento di placchi o segni di Gottron e un minore della disfagia e della miosite (Tarricone et al. 2012). Tumori maligni (Betteridge et al. 2009; Muro et al. 2013) e interstiziopatia polmonare erano rari. Come fattori genetici di rischio sono stati rilevati HLA-DRB1\*04, HLA-DQB1\*03 e HLA-DQA1\*03 (Betteridge et al. 2009).

Nei pazienti giapponesi sono state rilevate le stesse manifestazioni nella stessa frequenza degli europei. Manifestazioni iniziali erano spesso lesioni cutanee seguite da miositi ed una frequenza alta delle manifestazioni sistemiche. Spiccata era la frequenza delle interstiziopatie polmonari. In considerazione del numero basso dei pazienti anti-SAE positivi, al momento non è possibile ottenere conclusioni rilevanti.

### Immunopatologia

Non si conoscono finora le cause della nascita degli anticorpi anti-SAE. È appariscente, che molti degli autoanticorpi associati alla dermatomiosite reagiscano con antigeni nucleari (per esempio Mi-2, TIF1- $\gamma$ , SAE o NXP2). Non è chiaro se gli anticorpi costituiscano un epifenomeno della malattia o contribuiscano causalmente al suo sviluppo. Dato che reagiscono con antigeni intranucleari c'è da dubitare, se impieghino un ruolo patologico attraverso un disturbo della sumoilazione.

### Metodi di ricerca

Immunoprecipitazione di proteine estratte da cellule K562, marcate *in vivo* con <sup>35</sup>S-metionina (Betteridge et al. 2007). Immunoprecipitazione di proteine non marcate, estratte da cellule Jurkat (Tarricone 2012). Elisa e immunoprecipitazione (Muro et al. 2013). Dato che gli anticorpi reagiscono con antigeni antinucleari ci si può aspettare anche un test ANA-IFI positivo.



## Autoanticorpi anti-SAE (enzima SUMO attivante E1)

### Bibliografia

Betteridge Z, Gunawardena H, North J, Slinn J, McHugh N: Identification of a novel autoantibody directed against small ubiquitin-like modifier activating enzyme in dermatomyositis. *Arthritis Rheum* (2007); 56(9): 3.132 - 3.137 (PMID: [17763420](#)).

Betteridge ZE, Gunawardena H, Chinoy H, North J, Ollier WE, Cooper RG, McHugh NJ: UK Adult Onset Myositis Immunogenetic Collaboration. 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): 1.621 -1.625 (PMID: [18930994](#)).

Betteridge ZE, Gunawardena H, McHugh NJ: Novel autoantibodies and clinical phenotypes in adult and juvenile myositis. *Arthritis Res Ther* (2011); 13(2): 209 (PMID: [21457520](#)).

Desterro JM, Rodriguez MS, Kemp GD, Hay RT: Identification of the enzyme required for activation of the small ubiquitin-like protein SUMO-1. *J Biol Chem* (1999); 274:10.618 - 10.624 (PMID: [10187858](#)).

Fujimoto M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kaji K, Asano Y, Ogawa F, Yamaoka T, Fujikawa K, Tsukada T, Sato K, Echigo T, Hasegawa M, Takehara K: Autoantibodies to small ubiquitin-like modifier activating enzymes in Japanese patients with dermatomyositis: comparison with a UK Caucasian cohort. *Ann Rheum Dis* (2013); 72(1): 151 - 153 (PMID: [22843487](#)).

Gong L, Li B, Millas S, Yeh ET: Molecular cloning and characterization of human AOS1 and UBA2 components of the sentrinactivating enzyme complex. *FEBS J* (1999); 448:185 -189 (PMID: [10217437](#)).

Muro Y, Sugiura K, Akiyama M: Low prevalence of anti-small ubiquitin-like modifier activating enzyme antibodies in dermatomyositis patients. *Autoimmunity* (2013); 46(4): 279 - 284 (PMID: [23215730](#)).

Sarge KD, Park-Sarge OK: Sumoylation and human disease pathogenesis. *Trends Biochem Sci* (2009); 34(4): 200 - 205 (PMID: [19282183](#)).

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); 384(1-2): 128 - 134 (PMID: [22884621](#)).

Wang J, Lee B, Cai S, Fukui L, Hu W, Chen Y: Conformational transition associated with E1-E2 interaction in small ubiquitin-like modifications. *J Biol Chem* (2009); 284(30): 20.340 - 20.348 (PMID: [19443651](#)).