

Autoantikehad täppismeditsiinis

Viljar Jaks^{1,2}, Raivo Uibo³

Immuutolerantsi häirumine, mille üheks väljundiks on antikehade teke organismile omaste biomolekulide vastu, on oluline patogeneetiline mehhanism mitmete laialdaselt levinud haiguste puhul ja seetõttu on autoantikehade määramine kujunenud oluliselt diagnostiliseks vahendiks. Artiklis on käsitletud autoantikehade esinemise olulisust haiguste tekke ja kulu prognoosimisel. Kuigi sellekohane info on veel üsna napp, on selge, et organismi immuunstaatuse muutus eelneb aastaid haiguse ilmnemisele ning autoimmuunset komponenti sisaldava haiguse kulg ja prognoos on seotud patsiendil esinevate kindlate autoantikehadega. Sellest tulenevalt võime loota, et organismi immuunstaatuse uurimine, eriti aga autoantikehade spektri iseloomustamine, on tulevikus geneetilise info analüüsimise kõrval üks täppismeditsiini olulisemaid tööriistu.

Arusaamad paljude haiguste tekkemehhanismi, olemuse ja ravi kohta on viimastel kümnenditel kardinaalselt muutunud. Oleme hakanud nägema nii füsioloogilisi kui ka haiguspuhuseid muutusi nii koe, raku kui ka biomolekulide tasandil ning õppinud kasutama kogutud teadmisi haiguste tekke peenmehhanismidest tulenevate üha tõhusamate, aga ka keerukamate ravimeetodite väljatöötamisel. Eriti puudutab see haigusi, mille patogeneesis on oluline osa immuunsüsteemil.

Kui varem võeti paratamatut tõsiasja, et ainult osal inimestel allub haigus mingile konkreetsele ravimeetodile, siis tõdemus, et erinevate indiviidide geneetilises taustas on väikesed, aga olulised erinevused, andis sellele teadmisele materiaalse aluse. Meile kaasa antud pärilik kood avab võimalused, kuid kodeerib ka teatud riskid. Kindlasti ei maksa aga unustada, et meie organismi füsioloogiline staatus muutub pidevalt vastavalt meie geneetilistele eeldustele ja väliskeskkonna mõjutustele. Seejuures on just immuunsüsteem oluline vahendaja väliskeskkonna ja organismi sisekeskkonna vahel. Kuigi ka immuunsüsteemi väljakujunemisel mängivad geneetilised eeldused suurt rolli, määrab just immuunsüsteemi sisse programmeeritud õppimis- ja kohanemisvõime sageli meie sisekeskkonna iseloomu, samuti nagu see, milliste mõjuritega me ühel või teisel eluetapil kokku oleme puutunud ja millistega mitte. Immuunsüsteem ei ole osaline ainult suure osa haiguste tekkes ja kulus, vaid tal on ka väga oluline

osa organismi mitmesuguste füsioloogiliste seisundite regulatsioonis (näiteks raseduse korral).

Aeg-ajalt tekib olukord, kus mingil põhjusel, näiteks mõne välise mõjuri toime, päriliku regulatsioonihäire tõttu immuunsüsteemis endas või mõlema põhjuse koostamisel hakatakse tootma T-rakkude kloone ja sünteesima antikehi sama organismi komponentide (autoantigeenide) vastu. Olenevalt autoantigeeni asukohast tekib põletik ühes või mitmes elundis ning tekivad elundikahjustused, mis võivad põhjustada väga erinevate kliiniliste sümptomite teket. Samas tasub meele pidada, et mitte kõik autoantikehad ei ole seotud haiguslike seisunditega ja niinimetatud loomulikel autoantikehadel (ingl *natural autoantibodies*) on väga mitmesuguseid regulatiivseid funktsioone (1). See temaatika väärib põhjalikumalt käsitlust eraldi artiklis.

AUTOANTIKEHADE TEKKEMECHANISMID – KESKKONNAMÕJUD JA GENEETILINE EELSOODUMUS

Heaks näiteks välise mõjuri kaasabil tekkinud autoantikehade kohta on aastal 1906 Wassermanni, Neisseri ja Brucki avastatud reaktsioon süüfilist põdeva inimese vereseerumi ja suurt kogust süüfilistekitajat *Treponema pallidum*'i sisaldava lootemaksa ekstrakti vahel (2). Kuigi algul eeldati, et reaktsiooni põhjuseks on just süüfilistekitaja, avastati mõne aja möödudes, et selline reaktsioon toimub ka

Eesti Arst 2017;
96(2):99–106

Saabunud toimetusse:
26.10.2016
Avaldamiseks vastu võetud:
01.12.2016
Avaldatud internetis:
27.02.2017

¹ Tartu Ülikooli
molekulaarja
rakubioloogia instituut,
² Tartu Ülikooli
allergoloogia-
immunoloogia resident,
³ Tartu Ülikooli bio- ja
siirdemeditsiini instituudi
immunoloogia osakond

Kirjavahetajaautor:
Viljar Jaks
viljar.jaks@ut.ee

Võtmesõnad:
immuunsüsteem,
autoantikehad,
personaalne meditsiin

maksaekstraktiga, kus mikroorganisme ei ole. 1941. aastal leiti ka molekuli, millega süüfilisehaigete vereseerum reageeris ning mis nimetati tema lipiidsete omaduste tõttu kardioliipiniiks (3). Hiljem leiti, et see nn Wassermanni reaktsioon toimub ka selliste inimeste vereseerumiga, kes ei põe süüfilist, vaid hoopis süsteemset erütematoosset luupust. 1990. aastal avastati, et reaktsiooni tekkes osaleb ka kehaomane valk beeta-2-glükoproteiin 1.

Miks tekib süüfilisehaigel reaktsioon oma keha koostisosade vastu, on veel selgusetu. Arvatakse, et tegemist võib olla molekulaarse mimikriga: ühel või mitmel spiroheedis leiduval valgul on sedavõrd

palju sarnasust mõne peremeesorganismi valguga, et sünteesitud antikehad reageerivad ka kehaomaste biomolekulidega (2). Erinevate infektsioonide ja autoimmuunset komponenti sisaldavate haiguste tekke vahelisi seoseid on välja pakutud palju (näiteks kardiomiopaatia teke A-grupi streptokokknakkuse foonil või artriidi teke puukborrieliioosi korral) (4). Siiski ei ole praegu molekulaarse mimikri esinemine nende haiguste korral veel kaugeltki üheselt tõestatud.

Nüüdseks on avastatud suur hulk eri haiguslike seisunditega kaasnevaid autoantikehi, millest põgusa ülevaate annab tabel 1. Osa neist on kasutusel diagnostiliste marke-

Tabel 1. Näiteid autoimmuunhaigustest ja nende diagnostikas oluliseks osutunud autoantikehadest

Haigus	Autoantikehad	Reageeriv autoantigeen	Autoantigeeni esinemine
Autoimmuunne türeoidiit	Kilpnäärme peroksüdaasi vastased antikehad	Kilpnäärme peroksüdaas (TPO)	Kilpnäärme epiteel
Türeetoksikoos	Kilpnäärme stimuleeriva hormooni retseptori vastased antikehad	Türeoideid stimuleeriva hormooni retseptor (TSHR)	Kilpnäärme epiteel
1. tüüpi suhkurtõbi	Insuliinivastased antikehad	Insuliin	Pankrease beetarakud jm
	Glutamaatdekarboksülaasi vastased antikehad	65 kDa molekulmassiga glutamaatdekarboksülaas	Pankrease beetarakud, närvirakud
	IA-2-vastased antikehad	IA-2 autoantigeen	Pankrease beetarakud, närvirakud
Autoimmuunne gastriit	Zn-transportija 8 vastased antikehad	Zn-transportija 8	Pankrease beetarakud
	Mao H-K-ATPaasi (prooton-pumba) vastased antikehad	Mao H-K-ATPaas	Mao limaskestast epiteel
Autoimmuunne gastriit koos pernitsioosse aneemiaga	Sisemise faktori vastased antikehad	B ₁₂ -vitamiiniga seostuv sisemine faktor	Mao limaskestast epiteel
Autoimmuunne adrenaliit ehk Addisoni tõbi	Neerupealise koore vastased antikehad	Tsütokroom P450 21 hüdroksülaas	Neerupealise koor (<i>zona glomerulosa</i>)
Autoimmuunne ooforiit	Munasarja epiteeli vastased antikehad	Tsütokroom P450 17 hüdroksülaas, desmolaas jt	Munasarja epiteel, Leydigi rakud munandites jt
Autoimmuunne 2. tüüpi hepatiit	Tsütokroom P450 2D6 vastased antikehad	Tsütokroom P450 2D6	Maksarakud
Autoimmuunne membranoosne nefropaatia	Fosfolipaasi A2 retseptori antikehad	Fosfolipaasi A2 retseptor (PLA2R1)	Neeru podotsüüdid
Müasteenia (<i>myasthenia gravis</i>)	Atsetüülkoliini retseptori vastased antikehad	Atsetüülkoliini retseptor (AChR)	Neuromuskulaarsed liidused üle kogu organismi
Polüskleroos	Aluselise müeliinvalgu vastased antikehad	Aluseline müeliinvalk (MBP)	Närvisüsteem, hematopoetiline süsteem
Tsöliaakia	Koe transglutaminaasi vastased antikehad	Koe (2. tüüpi) transglutaminaas	Üle kogu organismi
Primaarne biliaarne kolangiit (ehk primaarne biliaarne tsirroos)	Mitokondritevastased antikehad	Püruvaadi dehüdrogenaasi kompleks jt analoogsed ensüümid	Üle kogu organismi
Reumatoidartriit	Tsüklilise tsitrullineeritud valgu vastased antikehad	Tsitrullineeritud valgud, eeskätt fibrinogeen	Üle kogu organismi
Süsteemne erütematoosne luupus	dsDNA-vastased antikehad	dsDNA	Üle kogu organismi

ritena igapäevases meditsiinis, osa on aga leidnud rakendust ka haiguse teket, haiguse kulgu prognoosivate ja ravi iseärasusi määravate näidikutena. Seejuures täieneb kliinilist tähendust omavate autoantikehade spekter järjest uute ja uute kandidaatidega. On märkimisväärne, et mitmete autoantikehade avastamine on võimaldanud selgitada ka nendega kaasuvate haiguste patogeneesi. Ühe näitena võib tuua autoimmuuse membranoosse nefropaatia, kus fosfoliipaas A2 retseptori tuvastamine autoantikehade märklaudmolekulina võimaldas jälile saada selle haiguse tekkemehhanismile (5).

Nii nagu paljud teisedki haigused on ka autoimmuunhaigused keskkonnategurite ja geneetiliste eelsoodumuste koostoime tulemus. Geneetiline predispositsioon autoimmuunhaigustele võib avalduda väikeste muutustena väga erinevates organismi funktsionaalsetes üksustes, alates epiteelkoe barjäärifunktsiooni muutustest ja lõpetades lümfotsüütides toimuvate immuunvastust reguleerivate signaalide omapäraga.

Senini on kõige põhjalikumalt uuritud autoimmuunhaiguste ja inimese leukotsüütide antigeeni (ingl *human leukocyte antigen* – HLA) molekulide eri variantide esinemise vahelisi seoseid. HLA molekulid osalevad nii teisest organismist pärinevate rakkude äratundmisel (sellest ka alternatiivne ingliskeelne nimetus *major histocompatibility complex* – MHC) kui ka immuunvastust tekitavate molekuli osiste – antigeeni epitoopide – esitlemisel immuunsüsteemi efektorrakkudele, T- ja B-lümfotsüütidele. Viimased algatavad kas rakulise immuunvastuse ja/või spetsiifiliste antikehade sünteesi mingi kindla antigeeni epitoobi vastu.

On leitud, et erinevad HLA geenialleelid seostuvad sarnaste valguahela osadega erineva tugevusega, ning kuna antigeeni epitoobi ja HLA molekuli vahelise seostumise tugevusest oleneb ka immuunvastuse tugevus, tekibki olukord, kus igal inimesel on pea kordumatu immuunvastuse muster. Selsamal põhjusel on ka teatud HLA alleele kandvatel inimestel suurem tõenäosus haigestuda kindlatesse haigustesse. Näiteks isikutel, kellel esinevad HLA-DRB1 ja -DRB4 alleelid, millel on suurenenud afiinsust tsitrullineeritud peptiidide suhtes, on suurem tõenäosus haigestuda reumatoidartriiti (RA) (6) ning mainitud HLA alleele kandvatel

RA-haigetel leitakse sageli tsitrullineeritud (täpsemalt tsüklilise tsitrulliiniga modifitseeritud) valkude vastaseid autoantikehi (ACPA) (7). Kuigi on leitud umbes 100 HLA geeniperekonda mittekuuluvat RA teket soodustavat geenivarianti, on nende osakaal sellesse haigusesse haigestumise määramisel siiski väike (8). Lisaks pärilikele teguritele suurendavad mitmed keskkonnamõjurid nagu rasvarikas toit, suitsetamine ja alkoholi tarbimine RA tekke riski. Suitsetamine suurendab tsitrullineeritud valkude hulka kopsudes ja võib seetõttu soodustada vastavate autoantikehade teket, seda eriti suure riskiga HLA alleele kandvail isikutel (9).

Sarnaselt tunnevad HLA molekulid, milles sisaldub DQ2 (harvem DQ8) ahel (või mitu ahelat), ära kindlal moel modifitseeritud (deamideeritud) nisuvalgu gliadiini ning stimuleerivad selliste antikehade sünteesi, mis reageerivad soole limaskestas rakkudes paikneva ensüümi, s.o koe transglutaminaasiga. Antigeeni-antikeha reaktsiooni tulemusena tekib lokaalne põletik, sooleepiteeli rakud kahjustuvad ja nende funktsioon häirub ning tekivad tsöliaakiale (gluteenenteropaatialle) iseloomulikud tunnused (diarröa, aneemia, kasvupeetus lastel jm) (10).

AUTOANTIKEHAD HAIGUSE TEKKE JA KULU PROGNOOSIJANA

Antikehad erinevate kehaomaste sihtmärkide vastu on sageli mõõdetavad vereproovist juba aastaid enne haiguse teket ja võiksid seetõttu olla heaks ühe või teise haigusliku seisundi tekke näitajaks.

Autoantikehade määramisel tasub siiski meeles pidada, et diagnostiliselt oluline on korduval analüüsil saadud selge positiivne vastus. Näiteks fosfolipiidi autoantikehade positiivne leid tuleb kinnitada 8–12 nädalat hiljem tehtud kordusanalüüsil (11). Autoantikehad võivad leiduda väikses tiitris (serumi lahjendus 1 : 10) ja mõõduvalt ka paljudel tervete inimeste veres. Määrataval tasemel tuumavastased antikehad (ANA) esinevad kuni 27%-l üldpopulatsioonist (12) ja väikses tiitris fosfolipiidide vastased antikehad 1–5%-l haigusnähtudeta inimestest (13). Kõikide autoimmuunhaiguste esinemissagedus kokku rahvastikus aga mahub vahemikku 5–7% (14). Autoantikehade määramisel tuleks kindlasti arvesse võtta uuritava üleüldist tervislikku seisundit, mis

võib mõjutada analüüsi tulemust. Näiteks võib kardiolipiinivastaste autoantikehade hulk ajutiselt suureneda eri infektsioonide (süüfilis, leepira, nakkus inimese immuunpuudulikkuse viirusega (HIV), viirushepatiit C, Epstein-Barri viirusnakkus jt) korral (15). Nagu ka allpool välja toodud, on oluline ka haiguse ajal jälgida autoantikehade sisaldust, sest paljudel juhtudel võimaldab see hinnata ravi tulemuslikkust, haiguse kulgu ja määrata haiguse prognoosi.

Autoantikehade prognostiline väärtus

Addisoni tõbi

Eri haiguste korral on autoantikehade prognostiline väärtus küllaltki erinev. Nii näiteks on leitud, et neerupealiste ensüümi 21-hüdroksülaasi autoantikehad, mis on spetsiifilised neerupealiste haaratusele nii Addisoni tõve kui ka polüendokriinopaatiate korral (16), prognoosivad lastel 90% tõenäosusega kliiniliselt väljendunud Addisoni tõve teket kuni 10 aasta jooksul pärast nende avastamist (17). Hilisemad uuringud on leidnud, et täiskasvanute puhul siiski 21-hüdroksülaasi antikehade esinemisel nii suurt prognostilist väärtust ei ole ja adrenokortikotroopse hormooni sisalduse suurenemine mõnevõrra parem marker Addisoni tõve tekke prognoosimiseks (18). Üheks põhjuseks võib olla fakt, et nende autoantikehade haiguse teket prognoosiv väärtus sõltub patsiendi HLA genotüübist (19).

Tsöliaakia, diabeet

Kahe omavahel seotud haiguse, tsöliaakia ja 1. tüüpi diabeedi puhul on sarnane ka nendega seotud autoantikehade haiguse teket prognoosiv väärtus. Huvitaval kombel kattuvad osaliselt ka HLA alleelide tüübid, mis seostuvad suurema neisse haigustesse haigestumise riskiga: diabeedi korral DR3-DQ2 ja DR4-DQ8, tsöliaakia puhul DQ2 ja DQ8. Peensooles leiduvate märklaudantigeenide – endomüüsiumi ja koe transglutaminaasi vastaste antikehade – koos-esinemine on väga hea (99,8%) tsöliaakia tekke või taastekke näitaja isegi juhtudel, kui hetkel kliiniliselt haigust diagnoosida ei ole võimalik (20, 21).

Sarnaselt, kas või ühe insuliini, pankrease beetarakkude või viimastes esinevate spetsiifiliste valkude (glutamaadi dekarboksü-

laas, Zn-transportija 8, türosiinfosfataas) vastaste antikehade olemasolu prognoosib 14,5% tõenäosusega lapse haigestumist 1. tüüpi diabeeti 10 aasta jooksul ja kahe või enama antikeha olemasolu korral on haigestumise risk 10 aasta jooksul 69,7% ning 15 aasta jooksul olenevalt erinevate antikehade hulgast ja iseloomust vähemalt 80% (22). Lastest, kellel nimetatud antikehi ei leitud, haigestus sama aja jooksul diabeeti vaid 0,4%.

Siiski, üsna sageli võib üks diabeediga seotud autoantikehadest olla määratav vaid ajutiselt ja seetõttu sel kliinilist tähendust ei ole. Heaks näiteks on siin väikses tiitris esinevad glutamaadi dekarboksülaasi vastased autoantikehad. Teisalt peegeldab diabeediga assotsieeruvate autoantikehade spektri muutus olulisi nihkeid diabeedi kulus, prognoosides tüsistuste ja uute kliiniliste nähtude teket (23).

Ka 2. tüüpi diabeedil on autoimmuunne aspekt, ja nagu nähtus meie, TÜ bio- ja siirdemeditsiini instituudi immunoloogia osakonna labori hiljutisest uuringust, on selle haiguse puhul tekkivatel pankrease autoantikehadel oluline prognostiline tähendus sarnaselt 1. tüüpi diabeediga (24).

Reumatoidartriit

Samas tuleks olla autoantikehade positiivsete tulemuste tõlgendamisel ettevaatlik. Tsitruilineeritud valkude vastased antikehad (APCA) on kliiniliselt väljendunud reumatoidartriidi korral väga heaks diagnostiliseks markeriks ja on pakutud, et neid võiks kasutada ka haigestumise tõenäosuse prognoosimisel (25). Teisalt leiti ühes hiljutises uuringus, et nende positiivne prognostiline väärtus ei ole siiski piisavalt suur, kuna vaid 8,5%-l APCAdega, kuid haigusnähtudeta isikutest tekkisid 3 aasta jooksul RA kliinilised sümptomid (26). Nende antikehade negatiivne prognostiline väärtus oli aga väga hea – tervelt 99,5%-l ilma antikehadeta uuringualustest ei tekkinud sel perioodil reumatoidartriiti.

Erütematoosne luupus

Üks kõige mitmekesisema autoantikehade spektriga haigus on süsteemne erütematoosne luupus (SLE). Hiljutises lastel tehtud uuringus leiti vereseerumist 50 erinevat autoantikeha, mida tervetel lastel ei esinenud (27). Haiguspilt on samuti väga

heterogeenne, kuna võivad kaasuda erinevate elundite (neerud, kopsud, kilpnääre, soolestik, südame-veresoonkonnasüsteem jne) kahjustused. On leitud, et erinevate autoantikehade esinemine korreleerub teatud määral erinevate elundisüsteemide haaratusega.

Antifosfolipiidi autoantikehad (luupuse antikoagulant, beeta-2-glükoproteiin 1 ja kardioliipinivastased antikehad) esinevad umbes 60%-l luupusepatsientidest. Kõigi kolme antikeha esinemine korraga tõstab trombootiliste tüsistuste riski umbes 2,5kordseks võrreldes SLE-patsientidega, kel esinevad vaid kardioliipinivastased antikehad (28). Samuti on sel juhul oluliselt suurenenud iseeneslike abortide risk.

Kaksikahelalise DNA (dsDNA) vastastel antikehadel on oluline diagnostiline tähendus süsteemse SLE korral, kuid sõltuvalt määramismeetodist ja haiguse kliinilisest avaldumisest on nende esinemis-sagedus varieeruv. Siiski prognoosib dsDNA antikehade esinemine, eriti koos teiste tuuma komponentide vastaste antikehadega (histooni ja nukleosoomi vastased autoantikehad) 60% tõenäosusega neerukahjustuse teket SLE-haigel (29). Lisaks seostub anti-dsDNA antikehade tiitri suurenemine SLE ägenemisega ca 10 nädala pärast (30). dsDNA antikehade tiitri vähenemine aga peegeldab haiguse aktiivsuse alanemist ning seepärast saab seda näitajat kasutada haiguse aktiivsuse jälgimisel ja raviavastuse hindamisel (31). Antikehadel, mis tunnevad ära komplemendi faktori 1q (C1q), eriti kombinatsioonis anti-dsDNA antikehadega, on samasugune väärtus SLE ägenemiste ja luupusnefriidi tekke prognoosimisel (32, 33).

Nii SLE-patsientide vereseerumist kui ka liikvorist on leitud neuronitega seonduvaid antikehi. Kuigi nende esinemine korreleerub positiivselt SLEga kaasnevate neuroloogiliste ja psühhiaatriliste sümptomitega (psühhoosid, pearinglus, peavalud, epileptilised hood, korea), ei ole nende tähendus mainitud kõrvaltoimete tekke riski hindamisel üheselt selge (34). Lisaks on leitud, et ka ribosoomi P-valgu vastased autoantikehad korreleeruvad luupusehaigetel psühhiaatriliste tüsistuste tekkega (meeleoluhäired, depressioon, psühhoos) (35).

Luupuse korral esinevate autoantikehade süstemaatilisel analüüsil selgus, et haigeid on võimalik autoantikehade spektri alusel

rühmitada kahte-kolme suurde gruppi. Esimest iseloomustab U1 ribonukleoproteiini, ribosoomi P-valgu ning Smithi antigeeni vastaste autoantikehade esinemine ja selles grupis esineb rohkem naha haaratussega luupusehaigeid (vaskuliit, Raynaud' fenomen, lööbed), serosiite ning vähem neuroloogilisi ja psühhiaatrilisi tüsistusi ning luupusnefriiti (36, 37).

Eraldi rühma moodustavad haiged, kellel esinevad anti-Ro/SSA ja anti-La/SSB autoantikehad. Selle rühma haigetel esinevad tõenäolisemalt ka dsDNA autoantikehad ning siin esineb sagedamini neerukahjustust, vereloome haaratust (leukopeenia) ning limaskestade kuivust (Sjögreni sündroom) (37, 38). Antifosfolipiidi autoantikehade olemasolu defineerib mõnede autorite arvates kolmanda peamise SLE seroloogilise grupi, millele on, nagu juba mainitud, iseloomulikud arteriaalsed ja venoossed tromboosiepisoodid (38). Siinjuures tuleb olulisena ära tuua fakt, et kõrge anti-Ro/SSA ja anti-La/SSB autoantikehade tiitriga emadele sündivatel lastel võib esineda platsentaarbarjääri immunoglobuliin G (IgG) läbilaskvuse tõttu neonataalne luupus, mida iseloomustab ajutine lööve ja mis võib viia kongenitaalse südameseiskumiseni. Anti-Ro/SSA antikehad on siinjuures peamiseks patogeneetiliseks teguriks. Seepärast tuleb naisi, kellel on diagnoositud SLE ja kes planeerivad rasedust, kindlasti testida nende antikehade suhtes (39).

Pahaloomulised kasvajad

Juba aastakümneid on teada, et pahaloomulise kasvaja olemasolu organismis võib põhjustada närvikoes leiduvate valkudega seonduvate autoantikehade sünteesi ning olenevalt spetsiifikast kutsuvad need antikehad esile närvikoe talitluse häireid, mis väljenduvad kesknärvisüsteemi paraneoplastilise sündroomina. Proksimaalsete lihaste nõrkus on üks sagedasemaid selle seisundi väljendusi. Paraneoplastiliste sündroomide korral on sagedamini leitud antikehi N-metüül-D-aspartaadi (NMDA) retseptorite, voltaažist sõltuvate kaaliumikanalite, alfa-amino-3-hüdrosü-5-metüül-4-isoksasolepropioonhappe (AMPA), gamma-aminovõihappe (ingl *gamma-aminobutyric acid* – GABA) B-tüüpi retseptorite ning glütsiini retseptorite vastu (40). Eeldatavasti on paraneoplastilisi sündroomi põhjustavad antikehad

suunatud esmaselt kasvajaspetsiifiliste antigeenide vastu, aga epitoopide sarnasuse tõttu reageerivad ka teiste, muu hulgas närvikoes leiduvate valkudega (41). Kuna paraneoplastiline sündroom ilmneb sageli enne kasvaja kliinilist ilmnemist, võib närvikoe spetsiifiliste autoantikehade olemasolu olla kliiniliselt oluline tuumori diagnoosimisel. Heaks näiteks on siin kindla neuromuskulaarse sünapsi valgu vastaste antikehade esinemine progresseeruva lihasjäikuse korral rinnanäärmevähi patsientidel (42).

Autoimmuunsed närvahaigused

Närvikoevastaste antikehade esinemine on mitmete autoimmuunsete neuromuskulaarsete haiguste puhul oluliseks patogeneetiliseks teguriks ning võib anda infot nende tekke ja kulu prognoosimisel. Nii on müeliinivastaste antikehade esinemine ja nende spektri laienemine prognostilise tähendusega kliiniliselt väljendunud hulgiskleroosi tekke puhul ja viitab selle haiguse võimalikule raskemale kulule neil patsientidel, kel on esinenud demüeliniseerumisega kaasnevaid haigussümptomeid (43). Huvitaval kombel on leitud, et teise hästi uuritud autoimmuunse neuroloogilise haiguse – *myasthenia gravis'e* – korral on neuromuskulaarses signaaliülekandes osaleva atsetüülkoliini retseptori ja selle kofaktori MuSk valgu vastaste antikehade leid küll oluline nende haiguste diagnoosil, kuid prognoosi ja ravivastuse seisukohalt on nende taseme hindamine küsitava väärtusega (44).

Teised ajuhaigused

Lisaks tavapärastele autoimmuunhaigustele on autoantikehade esinemist hakatud seostama ka selliste haigustega, mille puhul immuunsüsteemi seotust pikka aega ei ole kahtlustatud. Üheks huvipakkumaks haiguste grupiks on neuropsühhiaatrilised haigused.

Närvikoe spetsiifiliste autoantikehade esinemist on täheldatud näiteks autismi ja sellele lähedaste käitumishäirete esinemise korral ning need antikehad võivad pärineda nii patsiendi enda, kuid lapse puhul ka ema organismist (45). On leitud ka spetsiifilisemaid seosed teatud närvikoe valkude vastaste autoantikehade ja üksikute autismi korral esinevate käitumishäirete vahel (45), kuigi nende prognostiline väärtus haiguse

tekkimises ning roll haiguse patogeneesis ei ole kaugeltki veel selge. Küll aga on leitud üllatav seos ajutraumaga laste prognoosi ja NMDA retseptori vastaste autoantikehade taseme vahel vereseerumis: mida raskem on prognoos, seda tagasihoidlikum on nende antikehade tiitri tõus (46). Ajukoevastaste autoantikehade teatavat kaitsvat toimet oleme oma senises uurimistöös täheldanud ka Downi tõvega isikutel (47).

AUTOANTIKEHAD PERSONAALSE RAVI MÄÄRAMISEL

Autoantikehi on juba aastakümneid kasutatud erinevate haiguste diagnostiliste markeritena. Nende roll personaalsete ravilahenduste määramisel aga alles hakkab selguma ja näited selles vallas on vähe.

Heaks näiteks oleks siinkohal fakt, et ACPA esinemisel reumatoidartriidi korral on osutunud efektiivseks ravi rituksimabiga (B-rakkudel esineva CD20 pinnamolekuli seonduv antikeha), mis surub maha B-rakkude aktiivsust (48).

Teiseks näiteks võiks tuua niinimetatud autoimmuunse epilepsia, mille korral esinevad epilepsia kliinilise pildiga haigetel autoantikehad, mis tunnevad ära voltaazist sõltuva kaaliumikanali komponente (peamiselt LGI1 – ingl *leucine-rich glioma inactivated 1*) ning AMPA või NMDA retseptorit. Sellisel juhul annab immunomoduleeriv ravi (intravenoosne immunoglobuliin, plasmaferees, glükokortikoidravi, tsüklofosfamiid) märgatavalt paremaid tulemusi kui klassikalised antiepileptilised ravimid. Teiste antineuraalsete autoantikehade esinemise korral immunoteraapial märkimisväärset toimet ei täheldatud (49, 50).

KOKKUVÕTTEKS

Tänapäeva nõuded haiguste diagnostikale ja ravile muutuvad üha juhtumi- ja patsiendikesksemaks. Sellist lähenemist on hakatud nimetama personaalseks või täppismeditsiiniks. Kuigi meditsiinipraktika on ka senini üritanud maksimaalselt arvesse võtta patsiendi eripärasid, on biomeditsiini ja biotehnoloogia areng andnud meie kätte uusi ja võimsamaid tööriistu, et täpsemalt aru saada konkreetse haigusjuhtumi olemusest ja määrata parim võimalik ravi, arvestades konkreetse haigusjuhu iseloomu ning patsiendi organismi eripärast tuleneda võivaid erisusi (kõrvaltoimed, metabolismi kiirus jt).

Tabel 2. Näiteid kasutusel olevatest autoantikehade *multiplex*-süsteemidest

Testsüsteem	Antikehade testimine toimub ...	Testi iseloom	Näiteid kommertsiaalsetest testsüsteemidest
LIA (<i>line immunoassay</i>)	... tasapinnalisel <i>sandwich</i> -tehnoloogial	Erinevate autoantigeenide reaktsioone hinnatakse eraldi	INNO-LIA ANA (Fujirebio) Euroline ANA Profile 1, 3, 5 etc (Euroimmun AG)
Mikrokiip (<i>solid-phase antigen microarray</i>)	... tasapinnalisel <i>sandwich</i> -tehnoloogial	Erinevate autoantigeenide reaktsioone hinnatakse eraldi	ProtoArray (Life Technologies) High density autoantigen peptide array (PÉPperPRINT GmbH)
Mikrokerakeste test (<i>multiplex beads assay</i>)	... mikrokerakeste pinnal toimuva reaktsiooni kaudu	1. Erinevate autoantigeenide reaktsiooni hinnatakse summaarselt (sõeluringud) 2. Erinevate autoantigeenide reaktsiooni hinnatakse erinevatel kerakestel (xMAP tehnoloogia)	Symphony (Thermo Scientific Phadia) FIDIS™ Multiplex (Theradiag) BioPlex 2200 (Bio-Rad) AtheNA Multi-Lyte (Zeus Scientific) Inova Quanta Plex (Inova Diagnostics)

Praegu käivad tulised arutelud selle üle, missuguseid meetodeid ja mis ulatuses rakendada tulevaste individualiseeritud meditsiinipraktikasse. Patsiendi geneetiliste iseärasuste arvestamine on tasapisi juba juurdumas. Lisaks inimesele sünnil kaasa antud geneetiliste eelsoodumuste analüüsile tuleks meditsiini individualiseerimisel kindlasti arvestada ka elu jooksul kogunenud mõjusid, mis olulisel määral moduleerivad geneetiliste eelsoodumuste avaldumist. Üheks selliseks võimaluseks ongi patsiendi autoantikehade spektri uurimine, mis võimaldaks juba praeguste teadmiste najal küllaltki täpselt prognoosida näiteks tsöliaakiasse või 1. tüüpi diabeeti haigestumist. Lisaks on viimasel ajal toimunud oluline areng uute tehnoloogiate kasutuselevõttus, mis on võimaldanud oluliselt vähendada ühele analüüsile vajamineva uurimismaterjali hulka, suurendades samal ajal määratavate autoantikehade arvu (vt tabel 2) ja laiendades autoantikehade määramise kasutatavust igapäevameditsiinis.

Kuna senised andmed autoantikehade kasutamise kohta haiguse varases diagnostikas ja preventsionis on veel üsna fragmentaarsed, pole rutiinset skriiningut korruga paljude haiguse riski prognoosida võimaldavate autoantikehade suhtes lähitulevikus ette näha. Küll aga on oluline jätkata sellesuunalist diskussiooni, et meil oleks olemas valmidus vastavateks igapäevasteks kliinilisteks uuringuteks puhkudel, kus eespool nimetatud laiaulatuslikeks uuringuteks on juba olemas vastavad platvormid.

SUMMARY

Autoantibodies as tools for precision medicine

Viljar Jaks^{1,2}, Raivo Uibo³

The disturbance of immune tolerance, often exemplified by the appearance of antibodies that bind to autologous normal proteins, is known to be an important pathogenetic mechanism in many widespread diseases. Thus, identification of the autoantibody repertoire has emerged as an important diagnostic approach. In this paper we addressed the value of the autoantibodies as predictors of the diseases and the descriptors of the disease course. Even though relevant information is scarce it has become clear that alterations in the immune status, accompanied by changes in the autoantibody repertoire, in numerous cases precede the clinical onset of a disease by many years. Furthermore, the course and prognosis of the diseases involving autoimmune mechanisms could be predicted by presence of specific autoantibodies. Thus, in addition to analysis of genetic information, evaluation of the autoantibody spectrum is anticipated to become a key tool in the coming era of precision medicine.

KIRJANDUS/REFERENCES

1. Avrameas S. Autopolyreactivity confers a holistic role in the immune system. *Scand J Immunol* 2016;83:227-34.
2. Shoenfeld Y, Meroni P-L, Gershwin ME. *Autoantibodies*. 2nd ed. Amsterdam; Boston: Elsevier; 2007.
3. Pangborn MC. A simplified preparation of cardiolipin, with note on purification of lecithin for serologic use. *J Biol Chem* 1945;161:71-82.

¹ Institute of Molecular and Cell Biology, University of Tartu,
² Tartu University Hospital,
³ Department of Immunology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu

Correspondence to:
Viljar Jaks
viljar.jaks@ut.ee

Keywords:
immune system,
autoantibodies, precision
medicine

4. Cusick MF, Libbey JE, Fujinami RS. Molecular mimicry as a mechanism of autoimmune disease. *Clin Rev Allergy Immunol* 2012;42:102–11.
5. Ronco P, Debiec H. Pathophysiological advances in membranous nephropathy: time for a shift in patient's care. *Lancet* 2015;385:1983–92.
6. Kuhn KA, Kulik L, Tomooka B, et al. Antibodies against citrullinated proteins enhance tissue injury in experimental autoimmune arthritis. *J Clin Invest* 2006;116:961–73.
7. Auger I, Roudier C, Guis S, Balandraud N, Roudier J. HLA-DRB1*04:04 is strongly associated with anticalpastatin antibodies in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2007;66:1588–93.
8. Kim K, Bang SY, Lee HS, Bae SC. Update on the genetic architecture of rheumatoid arthritis. *Nat Rev Rheumatol* 2016. doi: 10.1038/nrrheum.2016.176. Epub 2016 Nov 4.
9. Klareskog L, Stolt P, Lundberg K, et al. A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination. *Arthritis Rheum* 2006;54:38–46.
10. Abadie V, Sollid LM, Barreiro LB, Jabri B. Integration of genetic and immunological insights into a model of celiac disease pathogenesis. *Annu Rev Immunol* 2011;29:493–525.
11. Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, et al. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 2006;4:295–306.
12. Wandstrat AE, Carr-Johnson F, Branch V, et al. Autoantibody profiling to identify individuals at risk for systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 2006;27:153–60.
13. Cervera R, Boffa MC, Khamashta MA, Hughes GR. The Euro-Phospholipid project: epidemiology of the antiphospholipid syndrome in Europe. *Lupus* 2009;18:889–93.
14. Davidson A, Diamond B. Autoimmune diseases. *N Engl J Med* 2001;345:340–50.
15. Sene D, Piette JC, Cacoub P. Antiphospholipid antibodies, antiphospholipid syndrome and infections. *Autoimmun Rev* 2008;7:272–7.
16. Falorni A, Laureti S, Nikoshkov A, et al. 21-hydroxylase autoantibodies in adult patients with endocrine autoimmune diseases are highly specific for Addison's disease. *Belgian Diabetes Registry. Clin Exp Immunol* 1997;107:341–6.
17. Betterle C, Volpato M, Rees Smith B, et al. II. Adrenal cortex and steroid 21-hydroxylase autoantibodies in children with organ-specific autoimmune diseases: markers of high progression to clinical Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1997;82:939–42.
18. Baker PR, Nanduri P, Gottlieb PA, et al. Predicting the onset of Addison's disease: ACTH, renin, cortisol and 21-hydroxylase autoantibodies. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2012;76:617–24.
19. Yu L, Brewer KW, Gates S, et al. DRB1*04 and DQ alleles: expression of 21-hydroxylase autoantibodies and risk of progression to Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* 1999;84:328–35.
20. Korponay-Szabo IR, Kovacs JB, Lorincz M, Goracz G, Szabados K, Balogh M. Prospective significance of antiendomysium antibody positivity in subsequently verified celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997;25:56–63.
21. Alessio MG, Tonutti E, Brusca I, et al. Correlation between IgA tissue transglutaminase antibody ratio and histological finding in celiac disease. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2012;55:44–9.
22. Ziegler AG, Rewers M, Simell O, et al. Seroconversion to multiple islet autoantibodies and risk of progression to diabetes in children. *JAMA* 2013;309:2473–9.
23. Knip M, Siljander H, Ilonen J, Simell O, Veijola R. Role of humoral beta-cell autoimmunity in type 1 diabetes. *Pediatr Diabetes* 2016;17 Suppl 22:17–24.
24. Haller-Kikkatalo K, Pruul K, Kisand K, Nemvalts V, Reimand K, Uibo R. GADA and anti-ZnT8 complicate the outcome of phenotypic type 2 diabetes of adults. *Eur J Clin Invest* 2015;45:255–62.
25. Avouac J, Gossec L, Dougados M. Diagnostic and predictive value of anti-cyclic citrullinated protein antibodies in rheumatoid arthritis: a systematic literature review. *Ann Rheum Dis* 2006;65:845–51.
26. Hensvold AH, Frisell T, Magnusson PK, Holmdahl R, Askling J, Catrina AI. How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins. *Ann Rheum Dis* 2016;75:A35.
27. Haddon DJ, Diep VK, Price JV, Limb C, Utz PJ, Balboni I. Autoantigen microarrays reveal autoantibodies associated with proliferative nephritis and active disease in pediatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther* 2015;17:162.
28. Tarr T, Lakos G, Bhattoa HP, Shoenfeld Y, Szegedi G, Kiss E. Analysis of risk factors for the development of thrombotic complications in antiphospholipid antibody positive lupus patients. *Lupus* 2007;16:39–45.
29. Sui M, Lin Q, Xu Z, et al. Simultaneous positivity for anti-DNA, anti-nucleosome and anti-histone antibodies is a marker for more severe lupus nephritis. *J Clin Immunol* 2013;33:378–87.
30. Spronk PE, Bootsma H, Kallenberg CG. Anti-DNA antibodies as early predictor for disease exacerbations in SLE. Guideline for treatment? *Clin Rev Allergy Immunol* 1998;16:211–8.
31. Cambridge G, Leandro MJ, Teodorescu M, et al. B cell depletion therapy in systemic lupus erythematosus: effect on autoantibody and antimicrobial antibody profiles. *Arthritis Rheum* 2006;54:3612–22.
32. Mok CC. Biomarkers for lupus nephritis: a critical appraisal. *J Biomed Biotechnol* 2010;2010:638413.
33. Matrat A, Veyseyre-Balter C, Trolliet P, et al. Simultaneous detection of anti-C1q and anti-double stranded DNA autoantibodies in lupus nephritis: predictive value for renal flares. *Lupus* 2011;20:28–34.
34. Ho RC, Thiaghu C, Ong H, et al. A meta-analysis of serum and cerebrospinal fluid autoantibodies in neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* 2016;15:124–38.
35. Abdel-Nasser AM, Ghaleb RM, Mahmoud JA, Khairy W, Mahmoud RM. Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric and other manifestations of systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol* 2008;27:1377–85.
36. Shinjo SK, Bonfa E. Cutaneous vasculitis in systemic lupus erythematosus: association with anti-ribosomal P protein antibody and Raynaud phenomenon. *Clin Rheumatol* 2011;30:173–7.
37. Ching KH, Burbelo PD, Tipton C, et al. Two major autoantibody clusters in systemic lupus erythematosus. *PLoS One* 2012;7:e32001.
38. To CH, Petri M. Is antibody clustering predictive of clinical subsets and damage in systemic lupus erythematosus? *Arthritis Rheum* 2005;52:4003–10.
39. Wisuthsarewong W, Soongswang J, Chantorn R. Neonatal lupus erythematosus: clinical character, investigation, and outcome. *Pediatr Dermatol* 2011;28:115–21.
40. Vincent A, Bien CG, Irani SR, Waters P. Autoantibodies associated with diseases of the CNS: new developments and future challenges. *Lancet Neurol* 2011;10:759–72.
41. Dalmau J, Rosenfeld MR. Paraneoplastic syndromes of the CNS. *Lancet Neurol* 2008;7:327–40.
42. Folli F, Solimena M, Cofield R, et al. Autoantibodies to a 128-kd synaptic protein in three women with the stiff-man syndrome and breast cancer. *N Engl J Med* 1993;328:546–51.
43. Berger T, Rubner P, Schautzer F, et al. Antimyelin antibodies as a predictor of clinically definite multiple sclerosis after a first demyelinating event. *N Engl J Med* 2003;349:139–45.
44. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol* 2012;8:427–38.
45. Braunschweig D, Krakowiak P, Duncanson P, et al. Autism-specific maternal autoantibodies recognize critical proteins in developing brain. *Transl Psychiatry* 2013;3:e277.
46. Sorokina EG, Semenova Zh B, Bazarnaya NA, et al. Autoantibodies to glutamate receptors and products of nitric oxide metabolism in serum in children in the acute phase of craniocerebral trauma. *Neurosci Behav Physiol* 2009;39:329–34.
47. Talja I, Reimand T, Uibo O, et al. Antibodies to neurofilaments. *Ann N Y Acad Sci* 2009;1173:130–6.
48. Sakkas LI, Bogdanos DP, Katsiari C, Platsoucas CD. Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis: relevance to treatment. *Autoimmun Rev* 2014;13:1114–20.
49. Bien CG. Value of autoantibodies for prediction of treatment response in patients with autoimmune epilepsy: review of the literature and suggestions for clinical management. *Epilepsia* 2013;54 Suppl 2:48–55.
50. Quek AM, Britton JW, McKeon A, et al. Autoimmune epilepsy: clinical characteristics and response to immunotherapy. *Arch Neurol* 2012;69:582–93.