

ANAd – tuumaantikehad kui olulisim grupp diagnostilise väärtusega autoantikehi

Sander Aunap¹, Kaja Metsküla^{2,3}, Raivo Uibo³

Tuumavastaste antikehade (ANAd, *anti-nuclear antibodies*) määramine on abiks mitmete autoimmuunsete haiguste diagnoosimisel. Autoimmuunsuse serodiagnostika arengus on olnud oluline saavutada konsensus kaudsel immunofluorestsentsitestil esinevate ANAde reaktsioonimustrite kohta. Erinevad reaktsioonimustrid viitavad erinevatele põhjuslikele antikehadele ja haigusseisunditele. Sageli tuvastatakse ANAd ka näiliselt tervetel isikutel või mittereumaatiliste haiguste korral. Mõned reaktsioonimustrid ja autoantikehad võivad vähendada kahtlust autoimmuunse reumaatilise haiguse suhtes. Tähelepanu on pööratud DFS70-vastaste autoantikehade negatiivsele seosele ANA-seoseliste autoimmuunsete reumaatiliste haigustega.

Veel möödunud sajandi kuuekümnendatel-seitsmekümnendatel aastatel olid autoantikehade määramise võimalused piiratud ja autoantikehade tüüpe oli kirjeldatud sedavõrd vähe, et autoantikehade nimetusi tuletati patsientide nimedest, kellel neid antikehi esmasena kirjeldati. Heaks näiteks on süsteemse erütematoosse luupuse puhul olulist tähendust omav tuumaantikehade ehk ANAde (*anti-nuclear antibodies*) hulka kuuluv Sm-antigeeniga reageeriv autoantikeha. See antikeha sai oma nime 15aastaselt luupusehaigelt Stephanie Smithilt, kes oli selle haigusega ravil dr Henry Kunkeli juures Rockefelleri ülikooli kliinikus USAs (1). Henry Kunkel oli üks esimesi immunolooge, kes pidas immunoloogia rakendust kliinilises meditsiinis tähtsaks ning panustas oluliselt kliinilise immunoloogia rajamisse.

Autoantikehade testide kasutuselevõtt kliinikutes

H. Kunkeli kliinikust sai olulise tõuke Sm-antikehade ja teiste reumaatiliste haigustega seostuvate autoantikehade laiem kasutuselevõtt, mis tõi samm-sammult autoimmuunhaiguste serodiagnostika igapäevasesse kliinilisse praktikasse. Sama leidis aset ka Eestis, kus 1980ndate algul hakati Tartu Ülikooli üld- ja molekulaarpatoloogia instituudi immunoloogialabori eestvedamisel igapäevaselt tolleaegse Maarjamõisa haigla sisekliiniku patsientidel

autoantikehi määrama. Kuigi immunofluorestsentsestesti abil määratud autoantikehade nimistu oli siis üsna piiratud (määrati vaid mao ja kilpnäärme mikrosoomide, tuuma-, silelihaskoe ja mitokondrite vastaseid antikehi, nii nagu tol ajal ka kogu maailmas), oli autoantikehade määramisest abi eriti just maksahaiguste diagnoosimisel, millele siis keskendutigi (2).

1990ndate alguses oli neile uuringutele loodud Suurbritannias kvaliteedikontrolli süsteem UKNEQAS (*United Kingdom National External Quality Assessment Service*), mis kaasas ka suurt hulka Euroopa laboreid, ning tol ajal hakkas arenema ka autoimmuunhaiguste tänapäevane serodiagnostika Eestis. Praegu tehakse Eestis autoantikehade uuringuid mitmes laboris, toetudes rahvusvahelistele akrediteerimis- ja kvaliteedikontrollisüsteemidele. Üheks olulisemaks organisatsiooniks Euroopas on peale UKNEQASi veel EASI (*European Autoimmunity Standardization Initiative*, (3)), millega on Eesti immunoloogid teinud koostööd kümnekond aastat.

Rahvusvaheline ANAde klassifikatsioon

Olulise tõuke autoimmuunsuse serodiagnostika arengule andis 2014. aastal Brasiilias tehtud otsus standardiseerida autoantikehad rahvusvaheliselt (*International Autoantibody Standardisation*, IAS) ja luua konsensus

Eesti Arst 2020;
99(5):289–295

Saabunud toimetusse:
02.12.2019
Avaldamiseks vastu võetud:
17.12.2019
Avaldatud internetis:
27.05.2020

¹ Ida-Tallinna Keskhaigla,
² TÜ Kliinikumi ühendlabor,
³ TÜ bio- ja siirdemeditsiini
instituudi immunoloogia-
osakond

Kirjavahetajaautor:
Sander Aunap
sander.aunap@itk.ee

Võtmesõnad:
ANAd, autoimmuunsus,
DFS70

ANAd reaktioonimustrite analüüsi suhtes (*International Consensus on ANA Patterns, ICAP*) (4). Selle tulemusena on osutunud vastavate laboratooriumide ja kliinikute omavaheline suhtlus võrreldes eelmisel kümnendil olnud võimalustega märksa sujuvamaks. Oluliselt on seetõttu täienenud ka personaalmeditsiini võimalused (5).

Nüüdseks on autoantikehi leitud mitmesugust tüüpi märklaudmolekulide vastu, nii rakumembraani valkude ja retseptorite, erinevate rakkude sünteesitavate ensüümide, tsütokiinide, hormoonide kui ka DNA ja RNAGA seostuvate valkude vastu. Samuti on diagnostika võimalused paranenud erinevate autoantikehade kombineeritud analüüsi kasutades.

Oluliseks impulsiks kujunes kliinilist tähendust omavate autoantikehade rahvusvahelise klassifikatsiooni kehtestamine. Liigitus põhineb antikehade määramisel kaudse immunoflorestentstesti abil HEp2 rakuliinist saadud antigeensetel preparaatidel (vt tabel 1). HEp2 rakud on sel eesmärgil kasutusel olnud pärast seda, kui loobuti koelõikudest, mille abil oli rakutuumade komponente ja nendega reageerivaid autoantikehi sageli üsna problemaatiline eristada. Oluline on aga märkida, et mõningad, suhteliselt harva esinevad autoantikehad on tuvastatavad vaid koelõikudel läbiviidud kaudse immunoflorestentstesti abil. Enamasti pärinevad need koed elunditest, kus vastavad autoanti-

Tabel 1. Tuumavastaste antikehade (ANA) mustrid rahvusvahelise standardi (ICAP) järgi, neile vastavad sihtantigeenid (inglisekeelne nimetus kaldkirjas) ja seos haigustega. Mustreid tähistatakse standardis koodiga, mis koosneb lühendist AC (*anti-cell*) ja sellele järgnevast mustri numbrist

	ANA muster	Sihtantigeenid	Seos haigustega
1. Tuuma mustrid			
AC-1	Homogeenne <i>Nuclear homogeneous</i>	dsDNA nukleosoomid histoonid	süsteemne erütematoosne luupus (SLE) ravimist indutseeritud luupus juveniilne idiopaatiline artriit
AC-2	Tihe peengranulaarne <i>Nuclear dense fine speckled</i>	DFS70/LEDGF (70 kDa <i>dense fine speckled protein / lens epithelium derived growth factor p75</i>)	Harva: Sjögreni sündroom süsteemne skleroos SLE
AC-3	Tsentromeerne <i>Centromere</i>	tsentromeer A tsentromeer B (tsentromeer C)	süsteemse skleroosi piirdunud nahavorm primaarne biliaarne kolangiit
AC-4	Peengranulaarne <i>Nuclear fine speckled</i>	SSA/Ro SSB/La Mi2 TIF1γ (<i>transcriptional intermediary factor 1γ</i>) TIF1β (<i>transcriptional intermediary factor 1β</i>) Ku	Sjögreni sündroom SLE dermatomüosiit (DM)
AC-5	Jämegranulaarne <i>Nuclear large/coarse speckled</i>	hnRNP (<i>nuclear ribonucleoprotein</i>) U1RNP (<i>uridin rich ribonucleoprotein</i>) Sm RNA polümeraas III	sidekoehaiguse segavorm SLE süsteemne skleroos
AC-6	Rohked täpid (6–20 täppi) <i>Multiple nuclear dots</i>	Sp100 (<i>nuclear body protein sp100</i>) PML (<i>promyelocytic leukemia proteins</i>) MJ/NXP-2 (<i>nuclear matrix protein (NXP) - 2</i>)	primaarne biliaarne kolangiit DM jt süsteemsed sidekoehaigused
AC-7	Üksikud täpid (1–6 täppi) <i>Few nuclear dots</i>	p80-koiliin SMN (<i>survival of motor neuron complex proteins</i>)	Sjögreni sündroom SLE polümüosiit (PM) asüptomaatilised isikud
AC-8	Nukleolaarne homogeenne <i>Homogenous nucleolar</i>	PM/Scl75 (<i>polymyositis/scleroderma 75</i>) PM/Scl100 (<i>polymyositis/scleroderma 100</i>) Th/To B23/nukleofosmiin nukleoliin No55/SC65	süsteemne skleroos süsteemne skleroos/PM
AC-9	Nukleolaarne laetunud <i>Clumpy nucleolar</i>	U3-snoRNP/fibrillariin	süsteemne skleroos

AC-10	Nukleolaarne granulaarne <i>Punctate nucleolar (nucleolar speckled)</i>	RNA polümeraas I hUBF/NOR90 (<i>human upstream binding protein</i>)	süsteemne sklerosis Sjögreni sündroom
AC-11	Sile tuumamembraan <i>Smooth nuclear envelope</i>	lamiin A, B, C või laminiinidega seotud valgud	SLE Sjögreni sündroom seronegatiivne artriit
AC-12	Poorne tuumamembraan <i>Punctate nuclear envelope</i>	tuuma poori kompleksi valgud (nt gp210)	primaarne biliaarne kolangiit
AC-13	PCNA-taoline <i>PCNA-like</i>	PCNA (<i>proliferative cell nuclear antigen</i>)	SLE teised seisundid
AC-14	Tsentromeer F taoline <i>CENP-F like</i>	tsentromeer F	kasvajad teised seisundid
AC-29	Topo-I taoline <i>Topo-I like</i>	DNA topoisomeraas I	süsteemne sklerosis

2. Tsütoplasma muistrid

AC-15	Fibrillaarne lineaarne <i>Cytoplasmic fibrillar linear</i>	aktiin mittemuskulaarne müosiin	sidekoehaiguse segavorm krooniline aktiivne hepatiit maksatsirroos <i>Myasthenia gravis</i> Crohni tõbi primaarne biliaarne kolangiit pikaajaline hemodialüüs süsteemsed sidekoehaigused (harva)
AC-16	Fibrillaarne filamentoosne <i>Cytoplasmic fibrillar filamentous</i>	vimentiin tsütokeratiinid tropomüosiin	infektsioonid, põletikud pikaajaline hemodialüüs alkohoolne maksakahjustus süsteemsed sidekoehaigused psoriaas terved inimesed
AC-17	Fibrillaarne segmentaalne <i>Cytoplasmic fibrillar segmental</i>	α -aktiiniin vinkuliin	<i>Myasthenia gravis</i> Crohni tõbi haavandiline koliit
AC-18	Täpiline <i>Cytoplasmic discrete dots</i>	Su/Ago2 (Argonaute 2) GW182 (182 kDa <i>proteins containing multiple GW (Gly-Trp) repeats</i>)	neuroloogilised ja autoimmuunsed seisundid primaarne biliaarne kolangiit süsteemsed sidekoehaigused
AC-19	Tihe peengranulaarne <i>Cytoplasmic dense fine speckled</i>	PL7 (<i>threonyl-tRNA synthetase</i>) PL12 (<i>alanyl-tRNA synthetase</i>) ribosomaalsed P-proteiinid	antisüntetaassündroom PM/DM juveniilne SLE SLE, neuropsühhiaatiline SLE
AC-20	Peengranulaarne <i>Cytoplasmic fine speckled</i>	Jo-1/histidüül-tRNA süntetaas	antisüntetaasi sündroom PM/DM piirdunud süsteemne sklerosis idiopaatiline pleuraefusioon
AC-21	Retikulaarne <i>Cytoplasmic reticular/AMA</i>	PDC-E2/M2 (<i>pyruvate dehydrogenase enzyme complex E2</i>) BCOADC-E2 (<i>branched chain 2-oxo-acid dehydrogenase E2</i>) OGDC-E2 (<i>2-oxo-glutarate dehydrogenase E2</i>) PDC-E1 α (<i>PDH complex E1α proteins</i>) E3BP X valk (<i>pyruvate dehydrogenase complex E3BP</i>)	primaarne biliaarne kolangiit (sage) süsteemne sklerosis teised süsteemsed sidekoehaigused
AC-22	Polaarne <i>Polar/Golgi like</i>	giantiin/makrogolgiin golgiin-95/GM130 golgiin-160 golgiin-97 golgiin-245	Harva: Sjögreni sündroom SLE reumatoidartriit sidekoehaiguse segavorm granulomatoos polüangiidiga idiopaatiline tserebellaarne ataksia paraneoplastiline tserebellaarne degeneratsioon viirusinfektsioonid

AC-23	Jooned ja ringid <i>Rods and rings</i>	IMDH2 (<i>inosine monophosphate dehydrogenase type 2</i>)	C-hepatiidiga patsiendid pärast interferoon-/ribaviiri ravi Harva: SLE Hashimoto türeoidiit terved kontrollisikud
3. Mitootilise raku mustrid			
AC-24	Tsentrosoomne <i>Centrosome</i>	peritsentriin nineiin Cep250 (<i>centrosomal protein of 250 kDa</i>) Cep110 (<i>centrosomal protein of 110 kDa</i>)	Harva: süsteemne skleroos Raynaud' sündroom infektsioonid (viirused, mükoplasmad)
AC-25	Kääviniidistik <i>Spindle fibers</i>	HsEg5 (<i>kinesin Eg5</i>)	Harva: Sjögreni sündroom SLE teised sidekoehaigused
AC-26	NuMA-taoline <i>NuMA like</i>	NuMA (<i>nuclear mitotic apparatus</i>)	Sjögreni sündroom SLE jt
AC-27	Rakkudevahelised sillad <i>Intercellular bridge</i>	sihtantigeenid puuduvad	Harva: süsteemne skleroos Raynaud' sündroom pahaloomulised kasvaja
AC-28	Mitootilised kromosoomid <i>Mitotic chromosomal</i>	modifitseeritud histoon H3 MCA-1 (<i>mitotic chromosome autoantigen-1</i>)	Harva: diskoidne erütematoosne luupus krooniline lümfoleukeemia Sjögreni sündroom reumaatiline polümüalgia

geenid esinevad suuremas koguses, näiteks nabaväät endomüüseumi autoantikehade määramiseks (6).

Erinevate kudede löike kasutatakse ka uute kasvajaseoseliste autoantikehade avastamiseks. Siiski on pigem levinud suundumus reageerivate autoantigeenide eraldamisele keemiliselt puhtal kujul, et seeläbi uusi kliiniliseks kasutuseks sobivaid teste välja töötada. Peab aga möönma, et neis otsingutes pole siiani veel vajalikku progressi saavutatud ning seni on uued testsüsteemid olnud veel suhteliselt piiratud informatiivsusega.

HEp2 rakuliinil põhinevate antigeen-preparaatide rutiinne kasutamine autoantikehade määramisel võimaldab selgelt eristada rakutuuma komponentidega reageerivaid autoantikehi, mille esinemise või puudumise põhjal on võimalik teha olulisi kliinilisi otsuseid. Osa fluorestsentsmustreid on iseloomulikud teatud haigustele, osa teatud haigusrühmadele, osa peegeldab prognoosi või aitab paremini kindlaks teha ravivõimalusi.

Seejuures nõuab erinevate fluorestsentsmustrite äratundmine laboriarstilt pikaärgset spetsiifilist kogemust. Rutiinsete analüüside tegemisel on üha rohkem kasutatud ka testitulemuste automatiseeritud hindamist (7, 8), kuid see ei ole veel täie-

likult suutnud asendada laboris töötavaid kogemustega immunoloog.

ANADE esinemine mittereumaatiliste haiguste korral

ANADE tähendus kliiniliste otsustuste tegemisel on laienenud reumaatilistelt haigus-telt uutele haigusrühmadele. ANA-testid leiavad kasutust nii infektsioonidest (9), kasvajatest (10), ravimite kõrvaltoimetest (11) jm tingitud immuunsüsteemi funktsiooni muutuste tuvastamisel. Mõnede ANADE hulka kuuluvate antikehade leid haige veres kahandab teatud haiguste esinemise tõenäosust, näiteks antikehad, mis reageerivad immunofluorestsentsstestis rakutuumas tuvastatava tiheda peengranulaarse („*nuclear dense fine speckled*”) mustrina (vt joonis 1) ja immunoblotis 70 kDa molekulmassile vastava reaktsioonina (nn anti-DFS70, mida tuntakse ka anti-LEDGFp75 nimetuse all). Nimetatud DFS70-vastaste antikehade olemasolu arvatakse viitavat teatud autoimmuunsete reumaatiliste haiguste esinemise ebatõenäolisusele uuritava isikul (12, 13).

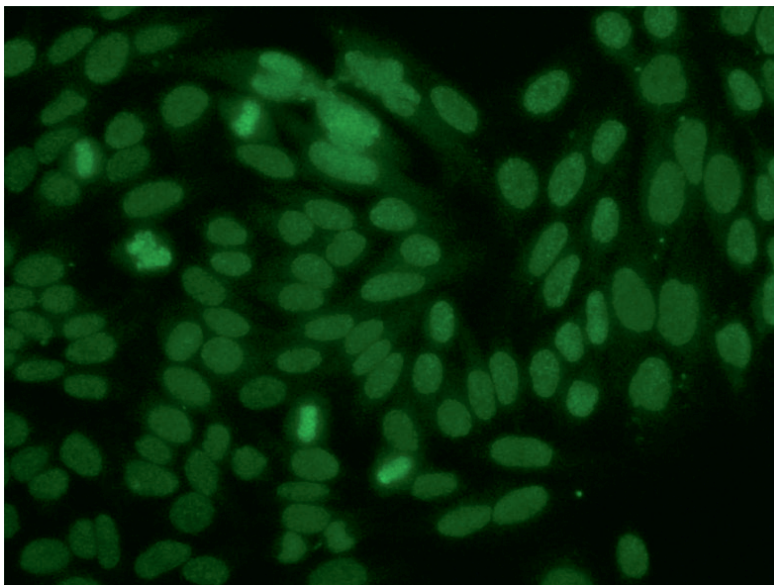
DFS70 ja DFS70-vastased antikehad

PSIP1 geeni produkti DFS70 puhul on tegemist laialdaselt ekspresseeritud transkriptsiooni koaktivaatoriga, millel arvatakse

olevat kaitsev toime mitmetest välistest teguritest (nt UVB-kiirgus, alkohol, tsütotoksilised ravimid, mõned viirused) tingitud rakustressi suhtes (14). Need stressorid kutsuvad esile DFS70 ekspressiooni, millega seotud märklaudgeenidest on veel suhteliselt vähe teada.

Tuginedes ülalmainitud rahvusvahelisele ANAde klassifikatsioonile, kuulub anti-DFS70 ANA HEp-2 testis ICAP AC-2 (AC, *anti-cell*) reaktsioonimustri gruppi (4). DFS70 vastased antikehad on valdavalt IgG-tüüpi ning neid on leitud mitmete pikaajalise oksüdatiivse rakustressi, põletiku ja koekahjustusega kulgevate seisundite korral, samuti täiesti tervetel inimestel (1, 6, 14). Anti-DFS70 tähendus on suuresti teadmata – nad ei ole tõenäoliselt loomulikud antikehad, kuid samas on vähe andmeid nende võimaliku patogeensuse kohta (16). Pole ka kindel, et tegu on vaid kaasuva mittehaigusliku nähtusega põletikulises mikrokeskkonnas, mida soodustab sellistes tingimustes DFS70 suurenenud ekspressioon (14). Seni on mõnevõrra sagedamini kui tervetel isikutel DFS70 vastaseid antikehi leitud alopeetsia (19,8%), astma (4–16%), atoopilise dermatiidi (0–71,4%), Behçeti haiguse (34,4%), sarkoidoosi (25%), Vogti-Koyanagi-Harada haiguse (66,7%) ja eesnäärmevähi (1,6–22,3%) korral. Siinjuures on nad ühed levinuimad antikehad (24–54%) ka ANA-positiivsetel tervetel isikutel (16). Hiljutine ulatuslikum, seitset keskust hõlmanud uuring näitas, et kõnesolevad antikehad on iseloomulikud noorematele naissoost isikutele, sõltumata uuritava geograafilisest päritolust (17). DFS70-vastastel antikehadel seni teadaolevalt puudub kliiniline prognoostiline tähendus.

On oluline märkida, et anti-DFS70 esinemissagedus autoimmuunsete reumaatiliste haiguste, sealhulgas reumatoidartriidi korral (2,9%), on väiksem tervete isikute anti-DFS70 esinemissagedusest. Üksikuna esinev monospetsiifiline anti-DFS70 on haruldane süsteemsete autoimmuunsete reumaatiliste haiguste korral, esinedes Albesa ja kaasautorite andmetel 0,5%-l juhtudest (17). Märkimisväärse erandina on mõnevõrra suurem anti-DFS70 sagedus tuvastatud Sjögreni sündroomi korral (9,7%), kuid nende antikehade ainuesinemine selle haiguse puhul on samuti haruldane (1%). Carbone ja kaasautorite (18) ulatuslik uuring näitas anti-DFS70



Joonis 1. Anti-DFS70 määramisel nähtav kaudse immunofluorestsents testi muster (HEp-2 rakuliin, seerumi lahjendus 1 : 100). Mikrofoto on tehtud mikroskoobiga Leica (DM5500B, objektiiv 40kordse suurendusega).

sagedasemat esinemist uuritavatel, kellel oli tuvastatud kilpnäärme peroksüdaasi ja koe transglutaminaasi vastased autoantikehad. Seejuures leidsid töö autorid anti-DFS70 2,1%-l ambulatoorsele vastuvõtule tulnud isikute hulgas ja 0,6%-l reumaatilistest haigetest. Üaltoodust johtuvalt võib anti-DFS70 olemasolu tõlgendada olevat negatiivses seoses ANA-seoseliste autoimmuunsete reumaatiliste haigustega (AARD, *ANA-associated autoimmune rheumatic diseases*), kui puuduvad muud haigusseoselised antikehad (nt dsDNA, Ku, La/SS-B, Mi-2, topoisomeraas I, Ro52, Ro60, Sm, U1-RNP, Jo1 jm) (13, 16). Anti-DFS70 tõlgendamiseks autoantikehade rutiinuurinutes on soovitanud Conrad ja kaasautorid (19) lähtuda põhimõttest, mis on toodud joonisel 2.

Arvestades mainitud negatiivset seost, on mõned uurijad soovitanud anti-DFS70 määramise mõnel muul antigeneispetsiifilisel meetodil (immunoensüümmeetod vms) kaasata laboratoorsetesse AARDi skriinimisprotokollidesse reaktsioonimustrite paremaks tõlgendamiseks. Kui lisaks positiivsele kaudsele immunofluorestsents testile tuvastatakse vaid anti-DFS70, võib AARDi pidada ebatõenäoliseks (2, 3). Samas ei pea osa uurijaid anti-DFS70 analüüsi rakendamist AARDi kahtluse korral vajalikuks (13). Küll aga võib anti-DFS70 määramine aidata iseloomustada ANA spetsiifikat otsingulises

uurimistöös, nagu hiljutistes uuringutes, kus määrati anti-DFS70 immunoensüümanalüüsil tervetel ja polüskleroosiga haigetel, kellel HEP-2 rakkudel tehtud immunofluorestsentsstestil oli tuvastatud ANA. Ka sel juhul oli anti-DFS70 leitav peamiselt tervete seas (20). Anti-DFS70 on autoimmuunsete reumaatiliste haiguste serodiagnoosimisel abistava markerina määratav praegu ka suuremates Eestis tegutsevates autoimmuunsuse diagnoosimise laborites.

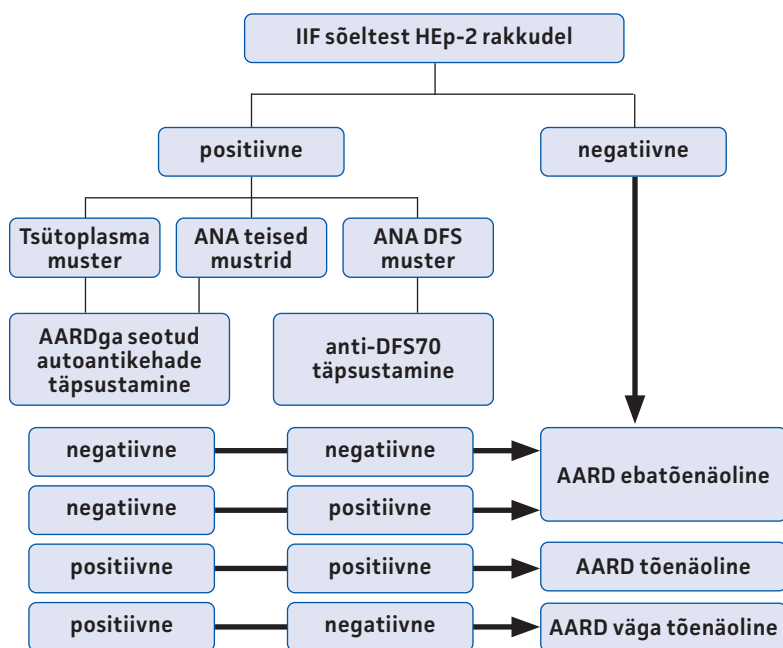
Tingimused, mis kutsuvad esile DFS70 vastaste antikehade tekke, ei ole veel lõplikult välja selgitatud. Senini ulatuslikumas autoantikehade rutiinuringu kohordis assotsieerub anti-DFS70 kilpnäärme peroksüdaasi vastaste autoantikehadega (16% juhtudest), türeoglobuliinivastaste autoantikehadega (11%) ja koe transglutaminaasi vastaste autoantikehadega (9%) (18). Mis on sellise eelistatud koosinemise taga, on jäänud aga ebaselgeks. Küll on kilpnäärme peroksüdaasi ekspressioon näidatud olevat mõjutatud DFS70-st. On tuvastatud DFS70 roll organismile mõjuvate kahjulike keskkonnategurite vastases kaitses. DFS70 kutsub esile rakkude kaitsereaktsioonid, aktiveerides stressi, antioksidantsete ja teiste kaitsvate geenide transkriptsiooni

(14). Samuti on leitud, et DFS70 geeni inaktivatsioon kutsub mõningatel juhtudel esile rakkude eluea lühenemise. Samas on uuringuid, mis viitavad vastupidisele efektile või rõhutavad sõltuvust rakkude tüübist. Siiski toetavad mitmed autorid seisukohta, et anti-DFS70 on sensoriks väliskeskonna mõjudele. Mõningate kasvajate, nagu raviresistentse ja agressiivse kasvuga eesnäärmevähki puhul on DFS70 ekspressioon kasvajakoes suurenenud ja see on ka vastavate autoantikehade leiu võimalikuks põhjuseks neil patsientidel (21).

Seega näitavad viimaste aastate anti-DFS70 patogeneetilise ja kliinilise tähenduse selgitamisele suunatud uurimistööd, et ka ANA-uuringutes on veel valdkondi, mis vajavad edasist tähelepanu. Üsna sageli leitakse juhuleiuna uuritavate verest ANAd, ilma et sellega seostuks kliiniliselt väljendunud autoimmuunne reumaatiline haigus. Samas vajavad aga igasugused autoantikehad tähelepanu, kuivõrd nad viitavad autoimmuunse protsessi olemasolule. Mis on ülalmainitud ANAde olemasolu põhjuseks, jääb rutiinuringutes enamasti selgusetuks. Küll on aga mitmeid uurimusi, mis on tõestanud väliskeskkonnast immuunsüsteemile tulevate mõjutuste tähtsust ANAdega seotuvate immuunreaktsioonide tekkes. Seda toetavaks faktiks on ANAde sagedasem leid tööstusrajoonide elanikkonnas (22). On leitud erinevusi ka ANAde esinemissageduses tööstuslikult enam arenenud ja vähem arenenud piirkondade vahel, sealhulgas kahe kümnendi eest Eesti ja Rootsi rahvastikus läbi viidud võrdlevates uuringutes (23). Ses suhtes väärivad anti-DFS70 ja teiste sarnaste autoantikehade süvauuringud jätkuvat tähelepanu (24).

KOKKUVÕTTEKS

Tuumantikehade (ANA) määramine ja täpne tüpiseerimine hiljuti vastuvõetud rahvusvahelisele klassifikatsiooni kohaselt on oluliseks abivahendiks reumaatiliste autoimmuunhaiguste diagnoosimisel. Diagnostiline abi on seda väärtuslikum, mida täpsemalt suudetakse ANAd tüpiseerida. Sageli tuvastatakse ANAd ka näiliselt tervetel isikutel või mittereumaatiliste haiguste korral. Tähelepanu on pööratud DFS70-vastaste autoantikehade negatiivsele seosele ANA-seoseliste autoimmuunsete reumaatiliste haigustega. DFS70 autoantikehade leid ANA-positiivsel isikul võib täiendavalt vähendada



Joonis 2. Algoritm HEP-2 rakkudel leitava immunofluorestsentsmustrit hindamiseks reumaatiliste autoimmuunhaiguste diagnoosimisel Conradi jt järgi (19). IIF – kaudne immunofluorestsentsstest, AARD – ANA-seoseline autoimmuunne reumaatiline haigus, DFS – tihe peengranulaarne.

reumaatilise autoimmuunhaiguse kahtlust, juhul kui teisi AARD-seoselisi antikehi ei tuvastata.

HUVIKONFLIKTI DEKLARATSIOON

Autoritel puudub huvikonflikt seoses artikliga.

SUMMARY

Antinuclear antibodies (ANA) - most significant group of diagnostic autoantibodies

Sander Aunap¹, Kaja Metsküla^{2,3}, Raivo Uibo³

Antinuclear antibodies (ANA) are useful in the diagnosis of various autoimmune diseases. The International Consensus on ANA Patterns (ICAP) initiative gave rise to a major classification of antinuclear and cytoplasmic autoantibodies detectable by an indirect immunofluorescence assay on HEp2 cells. Immunofluorescence patterns indicate specific targets of autoantibodies and related autoimmune disorders. Antinuclear antibodies are relatively frequently found in apparently healthy individuals, and in disease groups other than ANA-associated autoimmune rheumatic diseases (AARD). Today, much attention is given to negative association between anti-DFS70 antibodies and AARD. Identification of anti-DFS70 antibodies may be helpful in the interpretation of positive ANA results in cases where no AARD-related autoantibodies are detected.

KIRJANDUS / REFERENCES

1. Tsokos GC. In the beginning was Sm. *J Immunol* 2006;1295–6.
2. Uibo R, Salupere V, Rimmel H. Kas krooniliste autoimmuunsete maksahaiguste diagnoosimine rahuldab? *Nõuk Eesti Tervishoid* 1987;6:403–5.
3. Shoenfeld Y, Cervera R, Haass M, et al. EASI – The European Autoimmunity Standardisation initiative. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1109:138–44.
4. Damoiseaux J, Andrade LE, Fritzler MJ, Shoenfeld Y. Autoantibodies 2015: From diagnostic biomarkers toward prediction, prognosis and prevention. *Autoimm Rev* 2015;14:555–63.
5. Sirotti S, Generali E, Ceribelli A, Isailovic N, de Santis M, Selmi C. Personalized medicine in rheumatology: the paradigm of serum autoantibodies. *Autoimmun Highlights* 2017;8:10.
6. Uibo O, Teesalu K, Metsküla K, et al. Screening for celiac disease in Down's syndrome patients revealed cases of sub-total villous atrophy without for celiac disease HLA-DQ and tissue transglutaminase antibodies *World J Gastroenterol* 2006;12:1430–4.
7. Tozzoli R, Antico A, PocrCELLI B, Bassetti D. Automation in indirect immunofluorescence testing: a new step in evolution of the autoimmunology laboratory. *Autoimmun Highlights* 2012;3:59–65.
8. Zheng B, Li E, Zhu H, Lu J, Shi X, Li M. Automated antinuclear immunofluorescence antibody analysis is a reliable approach in routine clinical laboratories. *Clin Chem Lab Med* 2017;55:1922–30.
9. Rivera-Correa J, Rodriguez A. Divergent roles of antself antibodies during infection. *Trends Immunol* 2018;39:515–22.
10. Ríos-Colón L, Cajigas-Du Ross CK, Basu A, et al. Targeting the stress oncoprotein LEDGF/p75 to sensitize chemoresistant prostate cancer cells to taxanes. *Oncotarget* 2017;8:24915–31.
11. Xiao X, Chang C. Diagnosis and classification of drug-induced autoimmunity (DIA). *J Autoimmunol* 2014;48–49:66–72.
12. Mahler M, Parker T, Peebles CL, et al. Anti-DFS70/LEDGF antibodies are more prevalent in healthy individuals compared to patients with systemic autoimmune rheumatic diseases. *J Rheumatol* 2012;39:2104–10.
13. Kang SY, Lee WI, Kim MH, Jeon YL. Clinical use of anti-DFS70 autoantibodies. *Rheumatol Int* 2019;39:1423–9.
14. Ochs RL, Mahler M, Basu A, et al. The significance of autoantibodies to DFS70/LEDGFp75 in health and disease: integrating basic science with clinical understanding. *Clin Exp Med* 2016;16:273–93.
15. Sutherland HG, Newton K, Brownstein DG, et al. Disruption of Ledgf/Psp1 results in peripheral mortality and homeotic selection transformations. *Mol Cell Biol* 2006;26:7201–10.
16. Conrad K, Röber N, Andrade LEC, Mahler M. The clinical relevance of Anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:202–16.
17. Albesa R, Sachs U, Infantino M, et al. Increased prevalence of anti-DFS70 antibodies in young females: experience from a large international multi-center study of blood donors. *Clin Chem Lab Med* 2019;57:999–1005.
18. Carbone T, Pafundi V, Tramontano G, et al. Prevalence and serological profile of anti-DFS70 positive subjects from routine ANA cohort. *Sci Rep* 2019;9:2177.
19. Conrad K, Röber N, Andrade LE, Mahler M. The clinical relevance of anti-DFS70 autoantibodies. *Clin Rev Allergy Immunol* 2017;52:202–16.
20. Metsküla K, Jakovlev A, Aunap S jt. DFS70 vastased autoantikehad esinevad sagedamini tervetel isikutel. *Eesti Arst* 2018;97(Lisa2):63.
21. Daniels T, Zhang J, Gutierrez I, et al. Antinuclear autoantibodies in PCA: immunity to LEDGF/p75, a survival protein highly expressed in prostate tumors and cleaved during apoptosis. *Prostate* 2005;62:14–26.
22. Pfau JC, Sentissi JJ, Weller G, Putnam EA. Assessment of autoimmune responses associated with asbestos exposure in Libby, Montana, USA. *Environ Health Perspect* 2005;113:25–30.
23. Uibo R, Talja I, Jõgi R, et al. Autoantibodies in Estonia and Sweden, populations with different responses to allergens. *Int Arch Allergy Immunol* 1998;117:126–30.
24. Basu A, Sanchez TW, Casiano CA. DFS70/LEDGFp75: an enigmatic autoantigen at the interface between autoimmunity, AIDS, and cancer. *Front Immunol* 2015;6:1211.

¹ East Tallinn Central Hospital, Tallinn, Estonia
² United Laboratories, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia,
³ Chair of Immunology, Institute of Biomedicine and Translational Medicine, University of Tartu, Estonia

Correspondence to:
 Sander Aunap
sander.aunap@itk.ee

Keywords:
 ANA, autoimmunity, DFS70