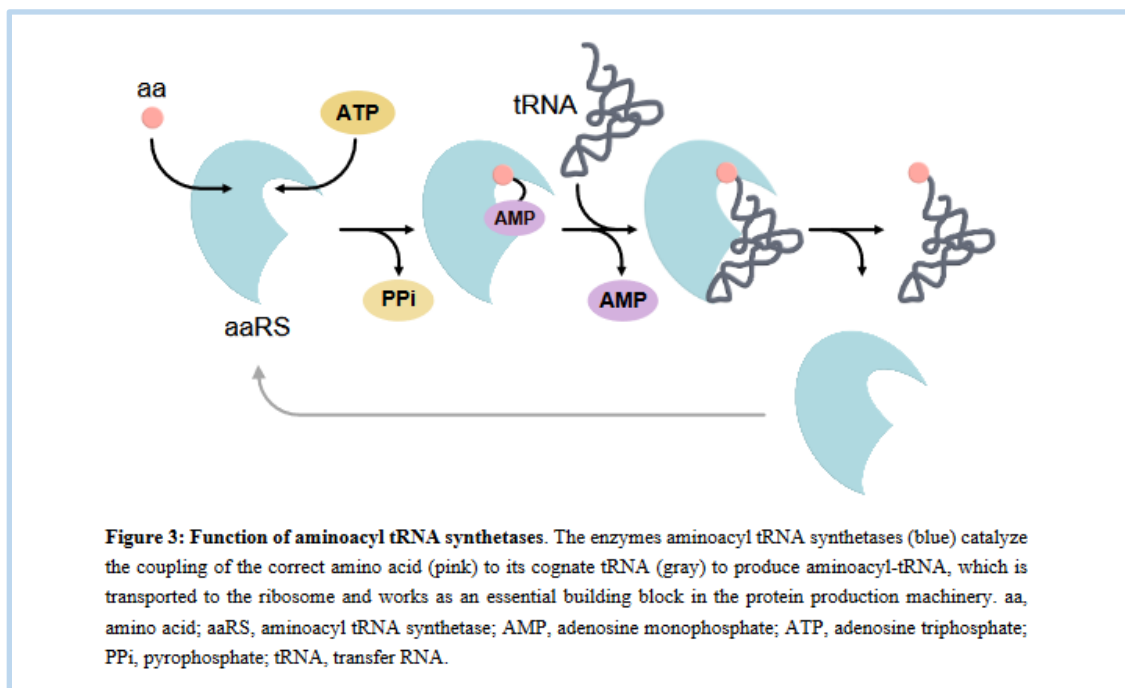


## Aminoacyl-tRNA syntetaser och deras roll i autoimmuna reumatiska sjukdomar – avhandling av Charlotta Preger

Autoantikroppar riktade mot olika aminoacyl-tRNA syntetaser (aaRS) är kännetecknande för anti-syntetassyndrom (ASSD), en av undergrupperna av myosit. Det finns åtta anti-aaRS-autoantikroppar beskrivna i litteraturen kopplat till myosit och ASSD. Anti-Jo1 är den vanligaste anti-aaRS-antikroppen, riktad mot histidyl tRNA-syntetas (HisRS), och finns hos 20-30 % av patienterna med myosit.

En schematisk bild av funktionen av aminoacyl-tRNA syntetas (ljusblå), som katalyserar reaktionen där rätt aminosyra (rosa) kopplas till transfer-RNA (den gråa trasselhärvan) och bildar aminoacyl-tRNA syntetas. Aminoacyl-tRNA syntetas är i sin tur viktig för att våra celler ska kunna bygga nya proteiner.



### POPULÄRVETENSKAPLIG SAMMANFATTNING AV AVHANDLINGEN

Våra kroppar har sitt eget övade försvar, kallat immunförsvar. Antikroppar är en av väktarna av detta system, de skannar kontinuerligt genom kroppen efter inkräktare. Om kroppen blir attackerad, kommer antikropparna att binda till inkräktarna och skicka ut en signal om att låta resten av immunförsvaret veta att kroppen är under attack. När antikroppar inte kan skilja mellan inkräktare och kroppens egna molekyler kan en autoimmun sjukdom börja utvecklas. Dessa självbindande antikroppar kallas då autoantikroppar. Det finns nästan hundra kända autoimmuna sjukdomar idag, med olika autoantikroppar i de olika sjukdomarna. De bakomliggande mekanismerna som förklarar varför den autoimmuna sjukdomen börjar utvecklas är okända för många av dessa sjukdomar.

Ett sätt att lära sig mer om autoimmuna sjukdomar är att studera specifika autoantikroppar. I en autoimmun sjukdom som kallas myosit har vissa patienter utvecklat autoantikroppar mot en viktig proteinfamilj: aminoacyl-tRNA syntetaser. Många individer med dessa autoantikroppar lider av dålig hälsa, med symtom som påverkar flera delar av kroppen, inklusive muskler och leder. Dessutom lungorna kan bli inflammerade och det kan vara svårt att andas även i vila. Således kan myosit ha en enorm påverkan på livskvaliteten.

Autoantikroppar kan finnas långt innan patientens första symtom, därför kan de användas som biomarkörer. Antikroppar finns, tillsammans med många andra proteiner i blodet, och därför kan blodprover från myositpatienter analyseras. Resultaten från de analyserade proverna kan ge information som hjälper till att diagnostisera sjukdomen och förstå sjukdomsmekanismer bättre. Om specifika autoantikroppar kan associeras med distinkta kliniska symtom och fenotyper kan en mer personlig medicinering utformas till patienterna i tidigt sjukdomsstadium, vilket kan hindra utvecklingen av några av symtomen.

Denna avhandling syftade till att lära sig mer om sambandet mellan aminoacyl-tRNA-syntetaser och autoimmuna sjukdomar, speciellt myosit. I denna avhandling har nya verktyg genererats som kan användas för att studera autoantikroppar och myosit.

Vidare screenades myositpatienters blod för flera kända och okända autoantikroppar riktade mot aminoacyl-tRNA syntetaser, och dessa autoantikroppar har studerats mer i detalj. Dessutom har vi sammankopplat de specifika autoantikropparna med specifika kliniska symtom. Vi upptäckte, att höga autoantikropps nivåer av en myositautoantikropp i blodet korrelerade med lunginflammation, och vi kunde analysera det specifika bindningsstället på proteinet (antigenet). Dessutom hittade vi nya autoantikroppar riktade mot aminoacyl-tRNA-syntetasproteinfamiljen som inte tidigare hade beskrivits. Dessutom fanns olika typer av antikroppar (kallade isotyper) hos dessa patienter. Alla dessa fynd kan ha en inverkan på hur vi testar för dessa autoantikroppar på kliniken.

Sammanfattningsvis har resultaten som genererats i denna avhandling lagts till tidigare kunskaperna att förstå mekanismerna bakom myosit bättre och sambandet mellan aminoacyl tRNA-syntetaser och autoimmun reumatisk sjukdom.