



**Karolinska  
Institutet**

Institutionen för Medicin, Solna, Enheten för Reumatologi

## **Studies on pathogenesis, clinical features and comorbidities of Idiopathic Inflammatory Myopathies**

AKADEMISK AVHANDLING

som för avläggande av medicine doktorsexamen vid Karolinska Institutet offentligen försvaras i Rolf Luft Auditorium, CMM L1:00, Anna Steckséns Gata 53, Karolinska Universitetssjukhuset, Solna

**Fredagen den 20 november, 2020, kl. 9.00**

**Antonella Notarnicola**

M.D.

*Huvudhandledare:*

Professor Ingrid Lundberg  
Karolinska Institutet  
Institutionen för Medicin, Solna  
Avdelningen för Reumatologi

*Bihandledare:*

PhD Catia Fernandes-Cerqueira  
Karolinska Institutet  
Institutionen för Medicin, Solna  
Avdelningen för Reumatologi

Professor Per-Johan Jakobsson  
Karolinska Institutet  
Institutionen för Medicin, Solna  
Avdelningen för Reumatologi

*Fakultetsopponent:*

Professor Emeritus Eric L. Matteson  
Mayo Clinic School of Health Sciences, USA  
Department of Internal Medicine  
Division of Rheumatology

*Betygsnämnd:*

Docent Ann Knight  
Uppsala Universitet  
Institutionen för medicinska vetenskaper  
Enheten för Reumatologi

Docent Anna Smed Sörensen  
Karolinska Institutet  
Institutionen för Medicin, Solna  
Enheten för Immunologi och allergi

Docent Lotta Ljung  
Umeå Universitet  
Institutionen för folkhälsa och klinisk medicin  
Enheten för Reumatologi

**Stockholm 2020**

## SVENSK SAMMANFATTNING

Reumatisk muskelinflammation eller myosit, är en grupp sällsynta, kroniska, inflammatoriska sjukdomar som kännetecknas av ett brett spektrum av kliniska manifestationer ofta med svåra symtom och hög risk för tidig död. Orsaken till myosit och hur den utvecklas till att påverka olika organ är i stort sett okänd men resultat av tidigare forskning stöder att autoantikroppar har en central roll i sjukdomsutvecklingen. Syftet med denna avhandling var 1) att öka förståelsen för rollen av anti-Jo1-antikroppar och dess mål för immunreaktionen, histidyl-t-RNA-syntetas (HisRS) i sjukdomsutvecklingen för en av undergrupperna vid myosit, som kallas antisyntetassyndrom (ASS) 2) att studera förekomst och risk för att insjukna i trombosjukdom, en livshotande komplikation, vid myosit samt att bedöma vilka riskfaktorer hos personer med myosit som löper risk att utveckla trombosjukdom.

**Studie I:** För första gången, har vi kunnat påvisa, HisRS-proteinet, som är verksamt i kroppens celler, i cirkulationen, utanför cellerna hos både friska individer och hos myositpatienter både hos de med och de utan anti-Jo1 antikroppar. Detta gör att immunsystemet kan reagera på detta protein som annars är verksamt inne i kroppens celler. Serumnivåerna av HisRS var högre hos patienter utan anti-Jo1 antikroppar jämfört med friska kontroller och kunde inte påvisas i cirkulationen hos de patienter som hade antikroppar mot HisRS-proteinet (anti-Jo1<sup>+</sup> antikroppar). Vi demonstrerade också att odlade muskelceller från människa kunde frigöra HisRS efter stimulering med växtfaktor. I musmodeller med inflammation i lunga och muskler ledde behandling med HisRS till en minskad inflammation. Dessutom hämmade HisRS aktiveringen av T-lymfocyter isolerade från färskt blod från friska människor talande för att HisRS proteinet i cirkulationen har en anti-inflammatorisk roll. Vår hypotes är att personer som har anti-Jo1-antikroppar saknar detta "anti-inflammatoriska" protein i cirkulationen, vilket kan bidra till en kronisk inflammation, tex den vi ser i lunga och muskler hos patienter med anti-Jo1 antikroppar.

**Studie II-III:** Vi undersökte egenskaper hos immunglobuliner i cirkulationen hos patienter med och utan anti Jo1-antikroppar och friska individer. Vi fann att patienter med myosit och/eller antisyntetassyndrom och fram för allt de med interstitiell lungsjukdom (ILD) har en högre andel immunglobuliner med pro-inflammatorisk profil jämfört med friska individer. Vi isolerade IgG och IgA antikroppar från serum och bronksköljvätska (BAL) från myositpatienter med och utan anti-Jo1 antikroppar före och efter behandling och från friska kontroller för att studera reaktivitetsnivåer mot hela HisRS-proteinet och dess olika delar. IgG och IgA visade hög reaktivitet och stark bindning till HisRS-proteinet redan vid tidpunkt för diagnos. Patienter med höga serum nivåer av anti-HisRS antikroppar hade oftare inflammation i lungor och leder men inte i huden. Höga nivåer av IgG i lungskölvätska var associerade med sämre lungfunktion vid spirometritest. Resultaten stöder vår hypotes att immunreaktionen mot HisRS som leder till anti-Jo1 antikroppar startar långt före patienter kommer till undersökning och diagnos och att lungan kan vara ett ställe för start av immunreaktionen.

**Studie IV och V:** Vi fann att patienter med myosit har högre risk att utveckla trombos jämfört med befolkningen. Denna risk är särskild hög de första fem åren efter diagnos. Hög ålder och låga nivåer av ett protein i blodet, e-selectin, utgjorde riskfaktorer för trombos. Högre risk för venös trombos identifierades också hos patienter med samtidig cancer och med subgruppen dermatomyosit.

Sammanfattningsvis, baserat på studier i mitt avhandlingsarbete har vi funnit att proteinet HisRS utövar en möjlig immunhämmande effekt. Detta skulle kunna öppna vägen för en potentiellt ny behandling för patienter med anti-Jo1-antikroppar. Den pro-inflammatoriska profilen av immunglobuliner från anti-Jo1<sup>+</sup> patienter och den höga reaktiviteten av immunglobuliner mot HisRS-proteinet stöder hypotesen att anti-Jo1 antikroppar har en roll i sjukdomsutveckling hos individer med denna autoantikropp. Den höga förekomsten av trombotiska händelser hos patienter med myosit bör leda till nya rekommendationer som innebär screening och förebyggande åtgärder i denna patientpopulationen. E-selectin-nivåer i blodet skulle kunna användas som biomarkörer för att identifiera myositpatienter med hög risk att utveckla trombos.