

## Przeciwciała przeciwko rybosomalnemu białku P – znaczenie kliniczne i udział w patogenezie toczenia rumieniowatego układowego

*Anti-ribosomal P protein antibodies: clinical significance and role in pathogenesis of systemic lupus erythematosus*

**Marzena Olesińska**

Klinika Chorób Tkanki Łącznej Instytutu Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher w Warszawie,  
kierownik Kliniki prof. dr hab. med. Hanna Chwalińska-Sadowska, dyrektor Instytutu prof. dr hab. med. Sławomir Maśliński

**Słowa kluczowe:** przeciwciała przeciwko rybosomalnemu białku P, toczeń rumieniowaty układowy.

**Key words:** anti-ribosomal P protein antibodies, systemic lupus erythematosus.

### Streszczenie

Rybosomalne białko P jest pentamerem, zbudowanym z 3 fosfoprotein: P0, P1 i P2, o masach cząsteczkowych, odpowiednio: 38, 19 i 17 kDa.

Przypuszcza się, że białka P są konieczne do wszystkich 3 etapów syntezy białek oraz regulacji aktywności GTP-azy rybosomalnej, jednak dokładne określenie roli tych białek w rybosomie wymaga dalszych badań.

Przeciwciała przeciwko rybosomalnemu białku P reagują z co najmniej jednym epitopem wspólnym dla wszystkich 3 fosfoprotein i mają powinowactwo do struktur pierwszorzędowych ich determinant antygenowych obecnych na C-końcowych 22-aminokwasowych łańcuchach białek. Do wykrywania przeciwciał anty-P stosuje się metody ELISA i *immunoblotting*.

W publikacjach są znaczne rozbieżności na temat częstości występowania przeciwciał anty-P. Według jednych autorów stwierdzano je u 5–10% chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU), podczas gdy inni opisują ich obecność u 42% chorych.

Liczne dane z literatury wskazują na korelacje tych przeciwciał z obrazem klinicznym TRU. Obecność anty-P wiąże się z rozwinięciem choroby o wysokiej aktywności, z ryzykiem zajęcia ośrodkowego układu nerwowego, nerek, wątroby czy powikłaniami hematologicznymi.

### Summary

Ribosomal P protein is a pentamere composed of 3 phosphoproteins: P0, P1 and P2 with molecular weights, respectively: 38, 19 i 17 kDa.

Their function is not exactly known, it is supposed that are essential for all 3 stages of protein synthesis and for regulation of ribosomal GTP activity.

Anti-P antibodies react to at least 1 epitope common to all 3 proteins and corresponding to a single sequential antigenic determinant present in the carboxyl-terminal 22-amino-acid sequence. ELISA and immunoblotting are used in detection of anti-P antibodies.

There is a wide variation in the reported prevalence of these antibodies in SLE patients. Some authors found it in 5-10% but the others revealed anti-P in 42% of SLE patients.

It has been reported that anti-ribosomal P antibodies correlate with high activity SLE, risk of CNS or renal involvement and hepatic or haematologic complications.

---

### Adres do korespondencji:

dr med. Marzena Olesińska, Klinika Chorób Tkanki Łącznej, Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. E. Reicher, ul. Spartańska 1, 02-637 Warszawa

**Praca wpłynęła:** 27.01.2005 r.

Rybosomy są organellami zlokalizowanymi w cytoplazmie komórek eukariota. Pełnią rolę katalizatora syntezy białek. Ludzkie rybosomy składają się z 2 podjednostek: mniejszej – 40S i większej – 60S.

W 1985 r. 2 grupy badaczy zidentyfikowały rybosomalne białko P jako antygen indukujący wytwarzanie specyficznych przeciwciał [1, 2].

Rybosomalne białko P jest pentamerem zbudowanym z 3 fosfoprotein: P0, P1 i P2, o masach cząsteczkowych, odpowiednio: 38, 19 i 17 kDa [3]. Białka homologiczne zidentyfikowano również na rybosomach innych gatunków, np. u bakterii *Escherichia coli*. Badania homologicznych białek *E. coli* wskazują, że proteiny P są zlokalizowane w obrębie szypuły podjednostki 60S rybosomu, a homodimery białek P1 i P2 są związane z białkiem P0 [4] (ryc. 1).

Zampieri i wsp. stwierdzili, że podczas apoptozy indukowanej Fas-L rybosomalne białka P ulegają całkowitej (P1 i P2) lub częściowej (P0) defosforylacji, co pozwala na odstonięcie ich epitopów i inicjuje reakcję immunologiczną [5].

Przeciwciała przeciwko rybosomalnemu białku P (anty-P) reagują z co najmniej jednym epitopem wspólnym dla wszystkich 3 fosfoprotein i mają powinowactwo do struktur pierwszorzędowych ich determinant antygenowych obecnych na C-końcowych 22-amino-kwasowych łańcuchach białek [1, 4].

Po stymulacji syntetycznym antygenem: peptydem C22, wykrywano w surowicy zwierząt doświadczalnych przeciwciała anty-P zarówno w klasie IgG, jak i IgM. Może to świadczyć o zaburzeniach w regulacji zmiany klasy podczas syntezy tych immunoglobulin [6].

Dokładnie nie wiadomo, jaką funkcję w rybosomie pełnią białka P. Przypuszcza się, że są one konieczne do wszystkich 3 etapów syntezy białek: inicjacji, translokacji i terminacji oraz regulacji aktywności GTPazy rybosomalnej [7]. Wybiórcze wyptukanie z rybosomów białek P1 i P2 powoduje całkowitą utratę aktywności guanozyno-trójfosfatazy (GTP) i zahamowanie syntezy białek [8]. Podobny efekt uzyskuje się po zadziałaniu surowicami z mono- i poliklonalnymi przeciwciałami anty-P [9].

Dotychczasowe badania wykazały obecność rybosomalnego białka P na powierzchni komórek śródbłonna [10, 11], *neuroblastoma*, *hepatoma*, prawidłowych fibroblastów [12] oraz nerkowych komórek pochodzenia mezangialnego i nabłonkowego [13].

Obecnie w diagnostyce laboratoryjnej wykrywa się przeciwciała anty-P metodami: ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*) i *immunoblotting* [14]. W odczynie immunofluorescencji pośredniej przeciwciała te wywołują świecenie cytoplazmy – miejsca translacji białek oraz jąderka – miejsca biogenezy rybosomów.

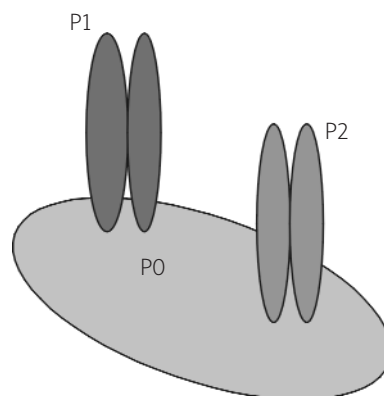
Istnieją w publikacjach znaczne rozbieżności na temat częstości występowania przeciwciał anty-P. Według jednych autorów stwierdzano je u 5–10% chorych na toczeń rumieniowaty układowy (TRU) [1], podczas gdy inni opisują ich obecność u 42% chorych [15].

Arnett i wsp. [16] oznaczyli częstość występowania przeciwciał anty-P w wieloetnicznej grupie 394 chorych na TRU (120 osób rasy kaukaskiej, 127 – czarnej, 75 – Meksykanów, Amerykanów, 14 – chińskich Amerykanów, 32 – Greków, 16 – Bułgarów). W większości grup częstość występowania anty-P wynosiła 13–20%, najwięcej (36%) wśród Chińczyków. Stwierdzono ponadto częstsze występowanie antygenów HLA-DR2 i DQ6 (haplotypy DRB1\*1501 lub DRB1\*1503, DQA1\*0102 i DQB1\*0602) wśród chorych rasy kaukaskiej i Meksykanów. W surowicy chorych z HLA-DQB1 przeciwciała te występowały najczęściej – w 70% [17, 18].

Najwyższa częstość występowania przeciwciał anty-P była stwierdzana w badaniach dotyczących populacji japońskiej: 30–42% [15, 19, 20] i chińskiej: 36–38% [16, 21].

Interesujący jest fakt wykrywania przeciwciał anty-P w większości surowic zdrowych dzieci i dorosłych po zastosowaniu metody powinowactwa (ang. *membrane batch affinity technique*) w celu uzyskania wysoko oczyszczonego preparatu przeciwciał [21]. Wstępnie zastosowany konwencjonalny skryning serologiczny metodą ELISA i *immunoblot* nie wykazał obecności tych przeciwciał. A zatem przeciwciała anty-P są obecne również u osób zdrowych, ale maskowane przez prawdopodobnie antyidiotypowe przeciwciała klasy IgG [22, 23].

Chociaż przeciwciała anty-P nie występują tak często w przebiegu TRU, jak anty-nDNA (ok. 70% przypadków) czy anty-Sm (20–30%), uważa się je za specyficzne dla tej jednostki chorobowej [24]. Potwierdzają to obserwacje Sato [19], który w surowicach 30 chorych na inne niż TRU choroby układowe (10 osób z RZS, 5 ze sklerodermą, 4 z zapaleniem wielomięśniowym, 11



Ryc. 1. Topografia rybosomalnych białek P [3].

z mieszaną chorobą tkanki łącznej, zespołem Sjögrena i zapaleniem naczyń) nie stwierdził obecności anty-P. Również Ghirardello i wsp. [25] wykryli anty-P u 20% chorych na TRU oraz u 5% (4/80) chorych na inne układowe choroby tkanki łącznej, przy czym u tych chorych obserwowano objawy choroby toczniopodobnej, nie-różnicowanej choroby tkanki łącznej lub zespołu nakładania z TRU. Istnieją doniesienia na temat obecności tych przeciwciał w pojedynczych przypadkach innych układowych chorób tkanki łącznej, takich jak reumatoidalne zapalenie stawów [26] czy twardzina układowa [27], jednak najczęściej były one stwierdzane w niskim mianie lub dalsza obserwacja choroby ujawniała rozwińnięcie zespołu nakładania z TRU.

Liczne dane z literatury wskazują na korelacje tych przeciwciał z obrazem klinicznym TRU.

U chorych z obecnymi w surowicy anty-P opisywano przypadki częstszego występowania gorączki [28], rumienia motylowego, rumienia krążkowego, nadwrażliwości na promieniowanie ultrafioletowe i skórnych objawów zapalenia naczyń [29–31].

Obecność anty-P w wielu przypadkach wiąże się z ryzykiem toczniowego zapalenia nerek (TZN). Badania Chindalore i wsp. [32], Hulseya i wsp. [33] oraz Monovej i wsp. [34] wykazały TZN odpowiednio u 15/20, 14/20 i 17/17 chorych z obecnymi w surowicy anty-P i tylko 4/20, 25/48 i 1/17 przypadków zajęcia nerek u chorych bez tych przeciwciał. Ponadto we wszystkich grupach chorych występowanie przeciwciał anty-P i TZN było związane z obecnością anty-nDNA.

Martin i Reichlin [35] opisują związek między zaostreniem TZN u 4 chorych a pojawieniem się anty-P lub wzrostem ich miana. Wyżej wymienieni autorzy wykazali, że u 2 chorych przeciwciała te były jedynym zaburzeniem serologicznym, u 2 chorych towarzyszyły im anty-nDNA, a zmniejszenie aktywności choroby przebiegało z obniżeniem miana obu typów przeciwciał.

Sun [13] przedstawił próbę wytłumaczenia wpływu anty-P na rozwój TZN. Ponieważ antygen P zlokalizowano również na powierzchni nerkowych komórek nabłonkowych i mezangium, stwierdzono reakcję krzyżową przeciwciał anty-nDNA z rybosomalnym białkiem P na tych komórkach, prowadzącą do ich apoptozy.

Podobnie jak w badaniu Martina i Reichlina [35], także w pracy autorów polskich [28] zaobserwowano przypadki TRU z zaburzeniami serologicznymi ograniczonymi do obecności przeciwciał anty-P. Również Bonfa i Elkon [4] zwracają uwagę na fakt nieobecności przeciwciał anty-nDNA u 35% chorych na TRU z obecnymi w surowicy anty-P, co wg tych autorów dowodzi, że przeciwciała anty-P są użytecznym wskaźnikiem serologicznym TRU i mają znaczenie w ustaleniu rozpoznania, szczególnie w przypadkach spełniających 4 kryteria, ale

bez kryterium 10., tzn. bez występowania przeciwciał uznanych za serologiczne markery tej choroby.

Symptomatologia neurologiczna w TRU jest bardzo różnorodna: od ewidentnych objawów psychotycznych lub ogniskowych po bardzo dyskretne, np. zaburzenia nastroju [37, 38]. Dlatego też poszukuje się specyficznych wskaźników zajęcia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w przebiegu tej choroby. Opublikowano liczne prace, w których udowodniono związek obecności przeciwciał anty-P z objawami zajęcia OUN, a szczególnie z objawami psychotycznymi [39–41].

W badaniach Bonfy i wsp. [36, 42] u większości pacjentów z psychozą w przebiegu TRU były obecne anty-P, a obserwacja 2 chorych wykazywała zwiększenie ich miana przed zaostreniem objawów psychotycznych i w jego trakcie. Autorzy postulują, że warto traktować przeciwciała anty-P jako wartościowy wskaźnik do rozpoznania i monitorowania przebiegu choroby.

Duże badanie wieloośrodkowe Schneebauma i wsp. [43], obejmujące 269 chorych na TRU, wykazało anty-P u 19% chorych; u większości z nich występowała ostra depresja lub psychoza.

Isshi i Hirohata [44] przedstawili obserwację, że podwyższonemu stężeniu anty-P w surowicy chorych z psychozą w przebiegu TRU towarzyszyło podwyższone stężenie przeciwciał przeciweuronalnych w płynie mózgowo-rdzeniowym, w którym jednocześnie nie stwierdzono przeciwciał anty-P. Dla wytłumaczenia tego zjawiska autorzy wysunęli hipotezę, że przeciwciała anty-P wiążą się z antygenami powierzchniowymi komórek śródbłonna naczyń OUN i dlatego nie mogą przeniknąć bariery krew – mózg [20]. Ponadto stwierdzono obecność epitopu C-końcowego rybosomalnego białka P na powierzchni ludzkich komórek neuroblastoma [12]. Uwiarygodnia to tezę, że wiązanie anty-P z tkanką OUN może odpowiadać za nieobecność anty-P w płynie mózgowo-rdzeniowym i jednocześnie, poprzez wpływ na funkcję neuronów przyczyniać się do rozwinięcia, np. objawów psychotycznych.

W pracy Tzioufasa u 11/28 chorych (39,3%) z aktywną chorobą OUN w przebiegu TRU (zaburzenia psychotyczne, padaczka) w surowicy były obecne przeciwciała anty-P i częstość ta była znamienne statystycznie większa w porównaniu z ogólną grupą chorych na TRU (18,6%). U tych chorych wykazano ponadto ujemną korelację z obecnością przeciwciał antykardiolipinowych (aCL) [31]. Podobne obserwacje, wykazujące związek przeciwciał anty-P z aktywną chorobą OUN, ale nie z aCL, poczynili Yoshio i wsp. [20].

Dostępne są także wyniki badań negujące powiązania przeciwciał anty-P z objawami zajęcia OUN [29, 45]. Prawdopodobnie rozbieżności te wynikają z faktu, że wszystkie badania przeprowadzono retrospektywnie

i różniły się one kryteriami rozpoznania *lupus psychosis* oraz metodyką [46].

Innym przejawem patogenicznego oddziaływania przeciwciał anti-P w TRU jest możliwość wywoływania limfopenii. Potwierdzają to obserwacje Caponi i wsp. [29] oraz Suna i wsp. [47]. Stafford i wsp. [48], oceniając wiązanie anti-P do panelu ludzkich limfocytów, wykrył na ich powierzchni białko odpowiadające rozmiarem i antygenowością rybosomalnemu białku P0. Autorzy ci sugerują, że anti-P są podgrupą przeciwciał anty-limfocytarnych i mogą odgrywać rolę w patogenezie limfopenii lub dysfunkcji limfocytów. Przeciwciała te różnią się od dotychczas znanych w TRU *zimnych limfocytotoksyn*, najczęściej klasy IgM, najskuteczniej niszczących limfocyty w temp. 15°C, przy udziale składników dopełniacza. Autoprzeciwciała te skierowane są przeciw glikoproteinom błon komórkowych, występują najczęściej w niskich mianach, w aktywnych postaciach choroby. W odróżnieniu od nich przeciwciała *anty-P-limfocytarne* występują głównie w klasie IgG, reagują z białkiem powierzchniowym, identycznym z białkiem P0 rybosomów (38 kDa), najskuteczniej uszkadzają komórki w temp. 37°C w mechanizmie cytotoxycznosci komórkowej zależnej od przeciwciał lub przy udziale dopełniacza. Przeciwciała te, stwierdzane są w wyższych mianach, mają zdolność penetracji do wnętrza komórki, zabijając ją w ciągu 2–3 dni na drodze zahamowania syntezy białek [49]. Interesujących danych na ten temat dostarcza praca Hirohata i Nakaniishi [50]. Autorzy ci wykryli obecność epitopu rybosomalnego białka P na powierzchni zaktywowanych limfocytów T, co silnie przemawia za możliwością oddziaływania przeciwciał anti-P na funkcje tych komórek. Ponieważ stwierdzono, że limfocyty T mogą modyfikować czynność komórek śródbłonna [51], dlatego przeciwciała anti-P mogą pośrednio wpływać na rekrutację komórek immunokompetentnych do miejsca zapalenia poprzez wpływ na interakcje komórek T i śródbłonna.

W pracach opublikowanych przez ostatnich 10 lat zwraca się uwagę na częstsze występowanie toczniowego zapalenia wątroby u chorych z obecnymi przeciwciałami anti-P. Termin *toczniowe zapalenie wątroby* został użyty po raz pierwszy w 1959 r. przez Mackaya [52] dla określenia przewlekłej postępującej choroby wątroby i zaburzeń serologicznych typowych dla TRU. Obecnie klasyfikuje się je jako przewlekłe aktywne autoimmunologiczne zapalenie z towarzyszącymi przeciwciałami przeciwiądrowymi.

W latach 1992–1993 Koren i wsp. [53, 54] jako pierwsi opublikowali prace na temat związków między obecnością i wzrostem miana przeciwciał anti-P a rozwojem przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby w przebiegu TRU. Również w innych obserwacjach

u chorych na TRU z objawami klinicznymi uszkodzenia wątroby przeciwciała anti-P występowały znamienne częściej [28]. Arnett i Reichlin [55] stwierdzili obecność anti-P u wszystkich 6 chorych z objawami *lupus hepatitis* w porównaniu z 2 (z 20) chorymi na TRU bez patologii wątroby. Natomiast w grupie autoimmunologicznego, niezwiązanego z TRU, przewlekłego aktywnego zapalenia wątroby nie wykazano przeciwciał anti-P [33]. Fakt ten może mieć znaczenie w różnicowaniu obu typów zapalenia wątroby.

Istnieją jednak doniesienia niepotwierdzające powyższych związków. W badaniu Foxa i wsp. [56] tylko u 5 z 200 chorych (2,5%) na TRU z nieprawidłowymi wynikami testów czynnościowych wątroby stwierdzono obecność anti-P. Również Petri [57] i Massardo i wsp. [40], badając grupy odpowiednio 393 i 141 chorych na TRU, wykryli przeciwciała anti-P odpowiednio u 10% i 15% chorych, nie stwierdzając zwiększonej częstości nieprawidłowych testów wątrobowych w porównaniu z grupą bez przeciwciał anti-P.

Wielu badaczy zwróciło uwagę na fakt częstszego wykrywania przeciwciał anti-P w surowicach chorych na TRU z obecnymi anti-nDNA i anti-Sm. Interesujące jest, czy zależy to od współwystępowania tych auto-przeciwciał u tego samego chorego, czy jest to związane z różnorodną specyficznością jednej populacji przeciwciał. Ostatnio opublikowana praca Caponi i wsp. [58] wskazuje, że zarówno przeciwciała anti-P, jak i anti-nDNA mają podwójną zdolność wiązania: z rybosomalnym białkiem P i kwasem dezoksyrybonukleinyowym. Zagadnieniem reakcji krzyżowej między tymi dwoma przeciwciałami jako pierwsi, 6 lat wcześniej, zajęli się Sun i wsp. [13], stwierdzając efekt cytostatyczny po przyłączeniu anti-nDNA do błonowego białka P oraz możliwość częściowego zablokowania aktywności anti-nDNA po przyłączeniu C-końcowego peptydu białka P lub rekombinowanego białka P1. Autorzy zauważyli, że ekspresja białka P w organizmie jest szeroka (fibroblasty, komórki śródbłonna, limfoidalne, wątroby, nerek) i jego interakcja z anti-nDNA może mieć duże znaczenie w patogenezie TRU [59]. Zdolność reakcji krzyżowej przeciwciał anti-P również w stosunku do przeciwciał anti-Sm udowodnili Caponi i wsp. [60].

Wyniki kilku publikacji wskazują także na związek przeciwciał przeciwko rybosomalnemu białku P z dużą aktywnością TRU [30, 40]. Sato i wsp. [19] wśród chorych z anti-P wykryli 42% przypadków z aktywną postacią choroby i tylko 8% z nieaktywną. W pracy autorów greckich [53] obecność przeciwciał anti-P korelowała z istotnie wyższą punktacją w skali ECLAM, częstszymi rumieniowymi zmianami skórnymi, wyższym mianem anti-nDNA oraz niższym poziomem składnika C4 dopełniacza. Stosując skalę SLEDAI, Olesińska i wsp.

[28] stwierdzili istotnie częściej wysoką aktywność TRU u chorych anty-P-pozytywnych (79 vs 44%).

Chociaż przeciwciała przeciw rybosomalnemu białku P wykryto ponad 20 lat temu, nadal stanowią one interesujący temat dociekań naukowych. Różnorodny wpływ na przebieg procesu chorobowego, a szczególnie związek z aktywnością TRU i objawami narządowymi, nadaje przeciwciałom anty-P rangę ważnego czynnika w patogenezie TRU.

### Piśmiennictwo

- Elkon KB, Parnassa AP, Foster CR. Lupus autoantibodies target ribosomal P proteins. *J Exp Med* 1985; 162: 459-71.
- Francoeur AM, Peebles CL, Heckman KJ, et al. Identification of ribosomal protein autoantigens. *J Immunology* 1985; 135: 2378-84.
- Uchiumi T, Wahba AJ, Traut RR. Topography and stoichiometry of acidic proteins in large ribosomal subunits from *Artemia salina* as determined by cross-linking. *Proc Natl Acad Sci USA* 1987; 84: 5580-92.
- Elkon K, Bonfa E, Llovet R, et al. Properties of the ribosomal P2 protein autoantigen are similar to those of foreign protein antigens. *Proc Natl Acad Sci USA* 1988; 85: 5186-9.
- Zampieri S, Degen W, Ghirardello A, et al. Dephosphorylation of autoantigenic ribosomal P proteins during Fas-L induced apoptosis: a possible trigger for the development of the autoimmune response in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2001; 60: 72-6.
- Elkon KB, Bonfa E, Brot N. Antiribosomal antibodies in systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 377-90.
- Sanchez-Madrid F, Reyes E, Conde P, et al. Acidic ribosomal proteins from eucaryotic cells. Effect on ribosomal functions. *Eur J Biochem* 1979; 98: 409-16.
- Stacey DW, Skelly S, Watson T, et al. The inhibition of protein synthesis by IgG containing antiribosome P autoantibodies from systemic lupus erythematosus patients. *Arch Biochem Biophys* 1988; 267: 398-403.
- Uchiumi T, Traut RR, Kominami R. Monoclonal antibodies against acidic phosphoproteins P0, P1 and P2 of eucaryotic ribosomes as functional probes. *J Biol Chem* 1990; 265: 89-95.
- Frampton G, Moriya S, Pearson JD, et al. Identification of candidate endothelial cell autoantigens in systemic lupus erythematosus using a molecular cloning strategy: a role for ribosomal P protein PO as an endothelial cell autoantigen. *Rheumatology* 2000; 39: 1114-20.
- Yoshio T, Masuyama JI, Minota S, et al. A close temporal relationship of liver disease to antiribosomal PO protein antibodies and central nervous system disease in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1998; 25: 681-8.
- Koren E, Reichlin MW, Koscec M, et al. Autoantibodies to the ribosomal P proteins react with plasma membrane – related target on human cells. *J Clin Invest* 1992; 89: 1236-41.
- Sun KH, Liu WT, Tsai CY, et al. Anti-dsDNA antibodies cross-react with ribosomal P proteins expressed on the surface of glomerular mesangial cells to exert a cytostatic effect. *Immunology* 1995; 85: 262-9.
- Rayno K, Reichlin M. Evaluation of assays for the detection of autoantibodies to the ribosomal P proteins. *Clin Immunol* 2000; 95: 99-103.
- Nojima Y, Minota S, Yamada A, et al. Correlation of antibodies to ribosomal P protein with psychosis in patients with systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 1053-5.
- Arnett FC, Reveille JD, Moutsopoulos HM, et al. Ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 11: 1833-9.
- Georgescu L, Mevorach D, Arnett FC, et al. Anti-P antibodies and neuropsychiatric lupus erythematosus. *Ann N Y Acad Sci* 1997; 14; 263-9.
- Teh LS, Doherty DG, Williams BD. HLA-DRB genes and antiribosomal P antibodies in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1994; 33: 1125-6.
- Sato T, Uchiumi T, Ozawa T, et al. Autoantibodies against ribosomal proteins found with high frequency in patients with systemic lupus erythematosus with active disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1681-4.
- Yoshio T, Masuyama JI, Ikeda M, et al. Quantification of antiribosomal PO protein antibodies by ELISA with recombinant PO fusion protein and their association with central nervous system disease in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 1995; 22: 1681-7.
- Teh LS, Lee MK, Wang F, et al. Antiribosomal P protein antibodies in different populations of patients with systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 663-5.
- Anderson CJ, Neas BR, Pan Z, et al. The presence of masked antiribosomal P autoantibodies in healthy children. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 33-40.
- Stafford HA, Anderson CJ, Reichlin M. Unmasking of antiribosomal P autoantibodies in healthy individuals. *J Immunol* 1995; 155: 2754-61.
- Peng SL, Craft J. Antinuclear antibodies. W: Kelley's textbook of rheumatology. 6<sup>th</sup> ed. W. B. Saunders Company, 2001: 161-74.
- Ghirardello A, Doria A, Zampieri S, et al. Anti-ribosomal P protein antibodies detected by immunoblotting in patients with connective tissue diseases: their specificity for SLE and association with IgG anticardiolipin antibodies. *Ann Rheum Dis* 2000; 59: 975-81.
- Hamasaki K, Mimura T, Kanda H, et al. Development of systemic lupus erythematosus in a rheumatoid arthritis patient with anti-ribosomal P protein antibody. *Lupus* 1997; 6: 734-6.
- Fujimoto M, Sato S, Takehara K, et al. Detection of antiribosomal P protein antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 908-11.
- Olesińska M, Więsik-Szewczyk E, Chwalińska-Sadowska H, et al. Anti-ribosomal P antibodies correlate with high activity of SLE. *Ann Rheum Dis* 2004; 63, suppl. 405.
- Caponi L, Pegoraro S, Di Bartolo V, et al. Anti-P protein antibodies in systemic lupus erythematosus: correlations with clinical and serological data. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 239-47.
- Gerli R, Caponi L, Tincani A, et al. Clinical and serological associations of ribosomal P autoantibodies in systemic lupus erythematosus: prospective evaluation in a large cohort of Italian patients. *Rheumatology* 2002; 41: 1357-66.

31. Tzioufas AG, Tzortzakis NG, Panou-Pomonis E, et al. The clinical relevance of antibodies to ribosomal-P common epitope in two targeted systemic lupus erythematosus populations: a large cohort of consecutive patients and patients with active central nervous system disease. *Ann rheum Dis* 2000; 59: 99-104.
32. Chindalore V, Neas B, Reichlin M. The association between anti-ribosomal P antibodies and active nephritis in systemic lupus erythematosus. *Clin Immunol Immunopathol* 1998; 87: 292-6.
33. Hulseley M, Goldstein R, Scully L, et al. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus: a case-control study correlating hepatic and renal disease. *Clin Immunol Immunopathol* 1995; 74: 252-6.
34. Monova D, Argirova T, Monov S. Antiribosomal P antibodies in patients with lupus glomerulonephritis. *Clin Nephrol* 2001; 55: 425-6.
35. Martin AL, Reichlin M. Fluctuations of antibodies to ribosomal P proteins correlate with appearance and remission of nephritis in SLE. *Lupus* 1996; 5: 22-9.
36. Bonfa E, Elkon KB. Clinical and serological associations of the anti-ribosomal P protein antibody. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 981-5.
37. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 1. Clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 605-18.
38. Jennekens FG, Kater L. The central nervous system in systemic lupus erythematosus. Part 2. Pathogenetic mechanisms of clinical syndromes: a literature investigation. *Rheumatology* 2002; 41: 619-30.
39. Isshi K, Hirohata S. Association of Anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1996; 9: 1483-90.
40. Massardo L, Burgos P, Martinez ME, et al. Antiribosomal P protein antibodies in Chilean SLE patients: no association with renal disease. *Lupus* 2002; 11: 379-83.
41. Watanabe T, Sato T, Uchiumi T, et al. Neuropsychiatric manifestations in patients with systemic lupus erythematosus: diagnostic and predictive value of longitudinal examination of anti-ribosomal P antibody. *Lupus* 1996; 5: 178-83.
42. Bonfa E, Golombek SJ, Kaufman LD, et al. Association between lupus psychosis and anti-ribosomal P protein antibodies. *N Engl J Med* 1987; 317: 265-71.
43. Schneebaum AB, Singleton JD, West SG, et al. Association of psychiatric manifestations with antibodies to ribosomal P proteins in systemic lupus erythematosus. *Am J Med* 1991; 90: 54-62.
44. Isshi K, Hirohata S. Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1998; 10: 1819-27.
45. Iverson GL. Are antibodies to ribosomal P proteins a clinically useful predictor of neuropsychiatric manifestations of patients with systemic lupus erythematosus? *Lupus* 1996; 5: 634-5.
46. Teh LS, Isenberg DA. Antiribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 307-15.
47. Sun KH, Tang SJ, Lin ML, et al. Monoclonal antibodies against human ribosomal P proteins penetrate into living cells and cause apoptosis of Jurkat T cells in culture. *Rheumatology* 2001; 40: 750-6.
48. Stafford HA, Chen AE, Anderson CJ, et al. Anti-ribosomal and „P-peptide” – specific autoantibodies bind to T lymphocytes. *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 12-19.
49. Winfield JB. Are anti-ribosomal P proteins antibodies a type of anti-lymphocyte antibody? *Clin Exp Immunol* 1997; 109: 1-3.
50. Hirohata S, Nakanishi K. Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus reacts specifically with activated T cells. *Lupus* 2001; 10: 612-21.
51. Déchanet J, Grosset C, Taupin LJ, et al. Cd40 ligand stimulates proinflammatory cytokine production by human endothelial cells. *J Immunol* 1997; 159: 5640-7.
52. Mackay IR, Taft LI, Cowling DC. Lupoid hepatitis and the hepatic lesions of systemic lupus erythematosus. *Lancet* 1959; 1: 65-9.
53. Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Concomitant development of chronic active hepatitis and antibodies to ribosomal P proteins in a patient with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 9: 1325-8.
54. Koren E, Schnitz W, Reichlin M. Possible role of autoantibodies to ribosomal P-proteins in development of liver disease in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 72.
55. Arnett FC, Reichlin M. Lupus Hepatitis: an under-recognized disease feature associated with autoantibodies to ribosomal P. *Am J Med* 1995; 99: 465-72.
56. Fox RA, Reichlin MW, Reichlin M, et al. Liver function test (LFT) abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Br J Rheumatol* 1997; 36 (suppl. 1): 16A.
57. Petri M. Anti-ribosomal P antibodies in SLE: a prospective cohort study. *Arthritis Rheum* 1996; 39 suppl: S292 (abstract).
58. Caponi L, Chimenti D, Pratesi F, et al. Anti-ribosomal antibodies from lupus patients bind DNA. *Clin Exp Immunol* 2002; 130: 541-37.
59. Sun KH, Liu WT, Tang SJ, et al. The expression of acidic ribosomal phosphoproteins on the surface membrane of different tissues in autoimmune and normal mice which are the target molecules for anti-double-stranded DNA antibodies. *Immunology* 1996; 87: 362-71.
60. Caponi L, Bombardieri S, Migliorini P. Anti-ribosomal antibodies bind the Sm proteins D and B/B'. *Clin Exp Immunol* 1998; 112: 139-43.