Laboratorinė medicina.
2020, t. 22, Nr. 1(85), p. 54–57.

Anti-HMGCR antikūnai ir jų taikymas diagnozuojant su statinais susijusią autoimuninę nekrozinę miopatiją

Linas Černiauskas[1]
Loreta Bagdonaitė[1, 2]

Santrauka

Nekrozinės autoimuninės miopatijos yra grupė ligų, pasižyminčių įvairia klinikine raiška. Šios grupės ligos gali būti diferencijuojamos pagal kraujo serume aptinkamus specifinius autoantikūnus. 2010 m. tiriant nekrozine autoimunine miopatija sergančių pacientų kraujo serumą atrasti nauji antikūnai, o 2011 m. nustačius, jog šie antikūnai nukreipti prieš 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA reduktazę, jie pavadinti anti-HMGCR autoantikūnais. Per pastaruosius dešimt metų atliktų mokslinių bei klinikinių tyrimų duomenimis, nustatytas galimas šių autoantikūnų vaidmuo raumenų sistemos patologiniuose procesuose bei galima šių autoantikūnų radimosi sąsaja su statinų vartojimu. Remiantis tyrimais išskirta nauja nekrozinių autoimuninių miopatijų grupės liga – su statinais susijusi nekrozinė autoimuninė miopatija, kuria sergančių pacientų daugumai būdingi raumenų sistemos sutrikimai bei anti-HMGCR autoantikūnai. Siekiant rutiniškai diagnozuoti šią ligą, anti-HMGCR autoantikūnams nustatyti buvo naudojami įvairūs imuniniai metodai, tačiau ne visi pasižymi klinikinėms laboratorijoms reikalingomis savybėmis ir yra tinkami efektyviai ligos diagnostikai.

Reikšminiai žodžiai: su statinais susijusi nekrozinė autoimuninė miopatija, anti-HMGCR autoantikūnai, autoimuninės miopatijos, statinai, autoantikūnai.

[1]*Vilniaus universiteto Medicinos fakulteto Biomedicinos mokslų instituto Fiziologijos, biochemijos, mikrobiologijos ir laboratorinės medicinos katedra*

Department of Physiology, Biochemistry, Microbiology and Laboratory Medicine, Institute of Biomedical Sciences, Faculty of Medicine, Vilnius University

El. paštas: linas.cerniauskas@mf.stud.vu.lt

[2]*Vilniaus universiteto ligoninės Santaros klinikų Laboratorinės medicinos centro Klinikinės imunologijos ir kraujo perpylimo laboratorija*

Laboratory of Clinical Immunology and Blood Transfusion, Centre of Laboratory Medicine, Vilnius University Hospital Santaros Klinikos

ĮVADAS

Autoimuninės miopatijos yra įgytos raumenų ligos, kurios pažeidžia raumenų miofibriles. Nors šių ligų grupei būdinga skirtinga klinikinė raiška, tačiau dažniausiai jos yra klasifikuojamos į tris pagrindines grupes: polimiozitus, dermatomiozitus ir nekrozines autoimunines miopatijas (NAM). NAM yra heterogeniška grupė ligų, kurios skirstomos pagal specifinius autoantikūnus, aptinkamus esant kiekvienai ligai [1]. Viena iš NAM grupės ligų yra su statinais susijusi nekrozinė autoimuninė miopatija. Ilgą laiką buvo manoma, jog statinai gali sukelti raumenų sistemos sutrikimų, tačiau sąsajos tarp statinų vartojimo ir raumenų sistemos sutrikimų buvo išsiaiškintos tik per pastarąjį dešimtmetį. Atrasti specifiniai autoantikūnai, kurie nukreipti prieš statinų fiziologinį taikinį – 3-hidroksi-3-metilglutaril-KoA reduktazę (HMG-KoA reduktazę, HMGCR), ir daugeliu atveju jų aptinkama su statinais susijusia nekrozine autoimunine miopatija sergančių asmenų kraujo serume [2–4]. Šio straipsnio tikslas – apžvelgti su statinais susijusios nekrozinės autoimuninės miopatijos etiopatogenezę,

anti-HMGCR autoantikūnų kraujo serume aptikimą, sąsają su statinų vartojimu bei šių antikūnų laboratorinės diagnostikos galimybes.

ANTI-HMGCR AUTOANTIKŪNŲ APTIKIMAS SU STATINAIS SUSIJUSIOS NEKROZINĖS AUTOIMUNINĖS MIOPATIJOS ATVEJU

Su miozitais susijusių antikūnų įvairovė didelė, tačiau 2010 m. Christopher-Stine ir kolegos aptiko naujų antikūnų nekrozine autoimunine miopatija sergančių ligonių kraujo serume [2, 3]. Iš 225 tiriamųjų, kuriems pasireiškė raumenų sutrikimų, išskyrė 26 ligonius, kuriems vyravo neaiškios etiologijos nekrozinė miopatija. Šių asmenų kraujo serumas buvo tiriamas ieškant naujų autoantikūnų. Šešiolikos pacientų kraujo serume aptikta pora 200 kDa ir 100 kDa baltymų, kurie pagal savo molekulinę masę neatitiko nė vieno žinomo miozitui specifinio antikūno molekulinės masės. Ši pora pavadinta anti-200/100. Atlikus tolesnius tyrimus nustatyta, jog 10 iš 16 pacientų, turinčių anti-200/100, vartojo statinus prieš pasireiškiant raumenų silpnumui [3]. 2011 m. Mammen su kolegomis įrodė, jog tik anti-100 (100 kDa dydžio baltymas) atpažįsta žmogaus 3-hidroksi-3-metilglutaril-kofermento A reduktazę (HMG-KoA reduktazę, HMGCR) ir šis antikūnas pavadintas anti-HMGCR. HMG-KoA reduktazė yra membraninis baltymas, turintis mažą užląstelinį, 7 transmembraninius ir viduląstelinį katalizinį domenus. Nustatyta, jog anti-HMGCR sąveikauja su viduląsteline C galine HMG-KoA reduktazės dalimi. Manoma, jog imunoprecipitacijos eksperimentais aptinkamas 200 kDa molekulinės masės baltymas gali būti HMG-KoA reduktazės dimeras [5]. Su statinų vartojimu siejami raumenų sistemos sutrikimai buvo žinomi kurį laiką, tačiau tik atradus anti-HMGCR antikūnus ir nustačius jų taikinį buvo galima išskirti atskirą NAM grupės ligą – su statinais susijusią nekrozinę autoimuninę miopatiją.

SU STATINAIS SUSIJUSIOS NEKROZINĖS AUTOIMUNINĖS MIOPATIJOS ETIOPATOGENEZĖ

Su statinais susijusi NAM šiuo metu yra plačiai tyrinėjama siekiant išsiaiškinti ligos etiologiją ir patogenezę. Šiuo metu yra žinoma, jog statinai ir specifiniai ŽLA II klasės aleliai (ŽLA-DRB1*11:01 ir 07:01) yra šios ligos rizikos veiksniai nepriklausomai nuo etniškumo ar rasės. Ligos etiopatogenezė neaiški, tačiau 2018 m. Mohassel ir Mammen, susisteminę turimus duomenis, daro prielaidą, jog tam tikriems HMG-KoA reduktazės epitopams sąveikaujant su antigenus pateikiančiomis ląstelėmis gali būti sukeltas autoimuninis atsakas [1]. Tikėtina, kad šį procesą lemia keletas veiksnių: HMG-KoA reduktazės raiškos lygis, HMG-KoA reduktazės peptidų imunogeniškumas bei imunogeniški ŽLA aleliai. Žinoma, jog statinų vartojimas didina HMG-KoA reduktazės raišką griaučių raumenų ląstelėse, o padidėjusi baltymo raiška gali lemti sutrikusią antigenus pateikiančių ląstelių funkciją ir kriptinių epitopų susidarymą [1, 6]. Taip pat manoma, jog statinams sąveikaujant su HMG-KoA reduktaze įvyksta šio fermento konformaciniai pokyčiai, dėl to gali susidaryti kriptiniai epitopai. Galiausiai, minėti ŽLA aleliai gali lemti didesnį antigenus pateikiančiose ląstelėse apdorojamų HMG-KoA reduktazės peptidų imunogeniškumą [1]. Autoriai taip pat svarsto, jog anti-HMGCR autoantikūnai gali tiesiogiai dalyvauti ligos patogenezėje. Manoma, jog gyjančių miofibrilių ląstelėse daugiau HMG-KoA reduktazės gali būti aptinkama jų membranoje, todėl anti-HMGCR autoantikūnai sąveikaudami su HMG-KoA reduktaze gali lemti imuninės sistemos sukeliamą pažeidimą dėl komplemento aktyvacijos bei membraną atakuojančio komplekso susidarymo [1, 5, 7]. Autoriai taip pat neatmeta galimybės, jog anti-HMGCR autoantikūnai tėra T limfocitų sukeliamo citotoksiškumo šalutinis produktas [1].

SU STATINAIS SUSIJUSIOS NEKROZINĖS AUTOIMUNINĖS MIOPATIJOS KLINIKINĖ RAIŠKA IR DIAGNOSTIKA

Daugumai su statinais susijusia nekrozine autoimunine miopatija sergančių ligonių ši liga pasireiškia vyresniame amžiuje [8]. Ligos eiga lėta, pasireiškianti proksimalinių raumenų grupių silpnumu bei labai padidėjusiu kreatino kinazės (KK) aktyvumu kraujo serume. Šia liga sergančių asmenų KK aktyvumas kraujo serume būna 10 ar daugiau kartų didesnis nei viršutinė pamatinių biologinių verčių intervalo riba (~1000–20000 IU/l), tačiau kartais pasitaiko ir ne tokių didelių aktyvumo verčių [1, 8–10]. Kai kurie autoriai pateikia diagnostikos algoritmus, kuriuose pacientui skundžiantis proksimalinių raumenų silpnumu ar skausmu bei įtariant su statinais susijusią NAM vienas pirmųjų žingsnių yra KK aktyvumo kraujo serume tyrimas [6]. Histologinis raumenų bioptato tyrimas rodo raumenų ląstelių nekrozę su gijimo požymiais. Matoma, kad endomiziumas ir perivaskulinė sritis infiltruota imuninės sistemos ląstelių, kurių daugumą sudaro makrofagai, o mažesnę dalį – CD4+ ir CD8+ limfocitai bei CD123+ plazmacitoidinės dendritinės ląstelės. Imunohistocheminiu tyrimu aptinkama difuzinė ar daugiacentrė padidėjusi ŽLA-I tipo molekulių raiška bei membraną atakuojantys kompleksai (MAC) [8, 9]. Visi šie požymiai yra bendri NAM grupės ligoms diagnozuoti, todėl įtariant su statinais susijusią NAM reikėtų atlikti tyrimus ieškant anti-HMGCR autoantikūnų. 2016 m. Musset su kolegomis, atlikę įvairių šalių 1 906 pacientų, kuriems diagnozuotas miozitas, kraujo serumo tyrimus nustatė, jog anti-HMGCR autoantikūnų paplitimas NAM atvejais yra statistiškai reikšmingai didesnis nei miozitų, pirminio Sjogreno sindromo ar sisteminės raudonosios vilkligės atvejais ($P < 0,0001$). Be to, tyrėjai išsiaiškino, jog šie antikūnai pasižymi 99,7 % specifiškumu autoimuninių miopatijų ligų grupei, palyginti su kitomis ligomis [11]. Taigi ligoniams, kuriems pasireiškė raumenų sutrikimų po statinų vartojimo, aptikti anti-HMGCR autoantikūnai leidžia patvirtinti autoimuninio proceso diagnozę [8].

ANTI-HMGCR AUTOANTIKŪNŲ SĄSAJA SU STATINŲ VARTOJIMU

1976 m. japonų mokslininkai atrado, jog specifiniai grybų metabolitai efektyviai slopina HMG-KoA reduktazę, t. y. fermentą, kuris katalizuoja pagrindinę cholesterolio biosintezės reakciją – mevalonato sintezę, tačiau neveikia kitų cholesterolio biosintezėje dalyvaujančių fermentų. Vėliau nustatyta, jog dabartinių statinų pirmtakas mevastatinas sumažina cholesterolio koncentraciją kraujo serume esant hipercholesteterolemijai, o lovastatinas labai sumažina cholesterolio koncentraciją ir sveikų žmonių kraujo serume [12]. Nuo šių metaboli-

tų atradimo ir jų veiksmingumo įrodymo prasidėjo HMG-KoA reduktazės slopiklių taikymo dislipidemijoms gydyti bei širdies ir kraujagyslių ligų prevencijai era. Nors statinai yra laikomi saugiais vaistais, tačiau retais atvejais (1 iš 10 000) išsivysto raumenų sutrikimų [8]. Atradus anti-HMGCR autoantikūnus pradėta ieškoti statinų vartojimo bei šių raumenų sutrikimų sąsajos. 2010 m. Christopher-Stine su kolegomis nustatė, jog 10/16 (63 %) ligonių, sergančių NAM ir turinčių anti-HMGCR autoantikūnų, iki ligos pasireiškimo vartojo statinus [3]. Mammen ir bendraautoriai 2011 m. ištyrė, jog 24/26 (92 %) ligonių, vyresnių nei 50 metų, kuriems rasta anti-HMGCR autoantikūnų, vartojo statinus iki pasireiškiant ligai [5]. 2012 m. Werner ir kolegų duomenimis, statinus vartojo ir 40/55 (73 %) tiriamųjų, kuriem aptikta anti-HMGCR autoantikūnų. Taip pat minėtoje imtyje buvo nustatytas statistiškai reikšmingas ryšys tarp anti-HMGCR autoantikūnų titro ir KK aktyvumo kraujo serume ((95 % CI) = 0,633 (0,276–0,641), P < 0,001) [10]. 2014 m. Drouot su kolegomis ištyrė, jog 15/37 (40 %) pacientų, kuriems įtariama NAM ir būdingi anti-HMGCR autoantikūnai, vartojo statinus [13]. 2015 m. apklausę 45 asmenis, kuriems rasta anti-HMGCR autoantikūnų, Watanabe su kolegomis padarė išvadą, jog 8/45 (18 %) vartojo statinus [9]. Tais pačiais metais Limaye ir bendraautoriai išsiaiškino, jog 16/52 (31 %) pacientų, kuriems rasta anti-HMGCR autoantikūnų, vartojo statinus. Taip pat jie nustatė statistiškai reikšmingą ryšį tarp statinų vartojimo ir anti-HMGCR autoantikūnų atsiradimo (OR (95 % CI) = 39 (9–361), P < 10^{-8}) [14]. 2016 m. Musset su kolegomis tirdami įvairių šalių pacientų, sergančių NAM, kraujo serumą nustatė, jog anti-HMGCR autoantikūnų paplitimas statinus vartojusiųjų grupėje buvo statistiškai reikšmingai didesnis nei statinų nevartojusiųjų (P = 0,023), o pastarųjų titrai buvo taip pat statistiškai reikšmingai didesni nei statinus vartojusiųjų grupėje (P = 0,0152) [11]. Svarbu, jog iki šiol anti-HMGCR autoantikūnai nebuvo nustatomi statinus vartojantiems asmenims, kuriems nepasireiškia raumenų sutrikimų, ar tiems, kuriems statinų sukeliama miopatija praeina savaime [8, 15]. Naujausių tyrimų duomenys leidžia daryti prielaidą, jog statinų vartojimas gali lemti anti-HMGCR autoantikūnų radimąsi bei daryti įtaką jų kiekiui, tačiau tai nebūtinai yra vienintelis veiksnys.

ANTI-HMGCR AUTOANTIKŪNŲ NUSTATYMO METODAI

Šiuo metu anti-HMGCR autoantikūnai gali būti nustatomi įvairiais metodais: imunoprecipitacijos (IP), ALBIA (angl. *quantitative addressable laser bead immunoassay*), imunofermentiniu (angl. ELISA) ar chemiliuminescenciniu (angl. CLIA) [2, 13, 16]. Pirmasis tyrimo metodas, taikytas šiems antikūnams atrasti ir nustatyti, buvo IP [3]. Nors jis yra mokslinių laboratorijų pripažintas metodas, tačiau klinikinėje laboratorijoje jo taikymą riboja ilgas tyrimo laikas, palyginti su kitais antikūnų nustatymo metodais. Tyrimo laikas dažniausiai pailgėja dėl to, kad nusodintą analitę reikia identifikuoti bei kiekybiškai įvertinti klinikiniame kontekste. Šiuo tikslu dažniausiai taikomi chromatografiniai ar imunobloto metodai, kurie užtrunka ilgai, o jiems atlikti reikia specialios įrangos. Nepaisant trūkumų IP privalumas yra tas, kad jį galima atlikti naudojant įvairias antikūnų bei antigenų žymes, o tai sutrumpina antikūno identifikavimo laiką [17].

ALBIA metodai komerciniam naudojimui pristatyti maždaug prieš 15 metų ir pasižymi greitumu, patikimumu bei kiekybinio analitės įvertinimo geba [18]. Metodas pagrįstas prie fluoroforu žymėtų magnetinių rutuliukų prijungto HMG-KoA reduktazės katalizinio domeno sąveika su kraujo serume esančiais anti-HMGCR autoantikūnais. Papildomai naudojami kovalentiniu ryšiu su biotinu sujungti antikūnai, kurie sąveikauja su anti-HMGCR autoantikūnais. Vėliau prie biotinu žymėtų antikūnų prijungiamas streptavidino-R-fikoeritrino (angl. *streptavidin-R-phycoerythrin*) konjugatas, kuris pasižymi fluorescencinėmis savybėmis. Naudojant du skirtingo bangos ilgio lazerius kokybiškai nustatomi anti-HMGCR autoantikūnai pagal magnetinių rutuliukų žymės signalą, o kiekybiškai įvertinama pagal fikoeritrino fluorescencijos intensyvumą [2]. Pagrindinis ALBIA metodų trūkumas yra susijęs su vykstančių reakcijų kiekiu, kuris gali lemti galutinio rezultato variabilumą.

Imunofermentinį metodą bei įvairias jo modifikacijas plačiai naudoja klinikinės laboratorijos įvairiems antikūnams nustatyti. Anti-HMGCR autoantikūnams aptikti naudojamos plokštelės, padengtos rekombinantiniu HMG-KoA reduktazės baltymu, bei anti-HMGCR autoantikūnams specifiški antikūnai, kovalentiniu ryšiu sujungti su specifiniu fermentu (pvz., krienų peroksidaze). Sąveika įvertinama spektrofotometru įdėjus fermento substrato, kuris virsta spalvą turinčiu produktu [5]. Pagrindinis imunofermentinio metodo privalumas – lengvas atlikimas, kuriam nereikia daug darbo ir specifinės įrangos. Šio metodo trūkumai yra susiję su vykstančiomis fermentinėmis reakcijomis, kurios net ir mažai pasikeitus reakcijos sąlygoms (pvz., temperatūrai) gali lemti tyrimo rezultatų pokyčius.

Šiandien sparčiai tobulinami chemiliuminescenciniai metodai ir jie skinasi kelią tose klinikinės laboratorijos srityse, kuriose trūksta patikimų analizės metodų. Anti-HMGCR autoantikūnų nustatymo CLIA metodas (QUANTA Flash® HMGCR) leidžia pusiau kiekybiškai aptikti IgG izotipo anti-HMGCR autoantikūnus žmogaus kraujo serume. Metodas pagrįstas paramagnetinių rutuliukų, kurie yra padengti rekombinantiniu žmogaus HMG-KoA reduktazės antigenu, bei specifinių izoluminoliu žymėtų antikūnų sąveika su anti-HMGCR autoantikūnais. Prie paramagnetinių rutuliukų antigeno prisijungus anti-HMGCR autoantikūnams, o prie šių – izoluminoliu žymėtiems antikūnams bei inkubuojant su izoluminolio dažiklį aktyvinančiomis medžiagomis išsiskiria regimoji šviesa, kurią galima aptikti luminometru bei išreikšti kiekybiškai reliatyviaisiais šviesos vienetais (angl. *relative light units*, RLU). Šio metodo jautrumas yra apie 30 %, tačiau jis pasižymi labai dideliu specifiškumu – 99,8 %. Mažą jautrumą galima aiškinti tuo, jog anti-HMGCR autoantikūnų atsiradimas yra siejamas su statinų vartojimu, tačiau statinų vartojimas nėra vienintelis anti-HMGCR autoantikūnų radimosi veiksnys. Šis metodas taip pat pasižymi paprastumu ir greitumu, nes analizė yra automatizuota ir reakcijos atliekamos specialiose kasetėse. Automatizuota sistema leidžia išvengti žmogiškojo veiksnio klaidų, pasitaikančių naudojant visus minėtus metodus ir galinčių lemti klaidingus rezultatus. Pagrindinis šio metodo trūkumas yra specialios automatizuotos sistemos poreikis. Nors anti-HMGCR autoantikūnų nustatymo metodų įvairovė didelė, tačiau šiandien klinikinėse laboratorijose vis dažniau naudojami CLIA metodai, kurie pasižymi greitumu, patikimumu ir paprastumu bei atitinka pagrindinius kriterijus, reikalingus greitai ir sėkmingai ligų diagnostikai.

IŠVADOS

Ieškant naujų miopatijos diagnostikos žymenų maždaug prieš dešimtmetį buvo atrasti anti-HMGCR autoantikūnai. Detalesni moksliniai tyrimai atskleidė galimą šių autoantikūnų vaidmenį vystantis nekrozinei autoimuninei miopatijai. Klinikiniais tyrimais nustatyta, jog daliai pacientų, kurie vartojo statinus ir kuriems pasireiškė raumenų sistemos sutrikimų (miopatija), yra aptinkama anti-HMGCR autoantikūnų. Tai leido išskirti naują šios grupės ligą – su statinais susijusią nekrozinę autoimuninę miopatiją. Siekdamos palengvinti šios ligos diagnostiką klinikinės laboratorijos anti-HMGCR autoantikūnams nustatyti pradėjo naudoti imuninius metodus: IP, ALBIA, CLIA, imunofermetinį. Šiandien CLIA metodai dėl savo greičio, patikimumo ir paprastumo yra geriausiai pritaikomi su statinais susijusios nekrozinės autoimuninės miopatijos diagnostikai. ◆

Gauta: 2020 02 25
Priimta spaudai: 2020 03 30

Summary

ANTI-HMGCR ANTIBODIES AND THEIR APPLICATION IN DIAGNOSIS OF STATIN-ASSOCIATED AUTOIMMUNE NECROTIZING MYOPATHY

Linas Černiauskas, Loreta Bagdonaitė

Necrotizing autoimmune myopathies are a group of diseases which vary in their clinical presentation. Different disorders in this group can be distinguished by detection of specific antibodies in blood serum. In 2010, for the first time, novel antibodies were detected in blood serum of necrotizing autoimmune myopathy patients. Only in 2011 physiological target of these antibodies was discovered – 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme A reductase and the novel antibodies were named anti-HMGCR autoantibodies. During the last decade various scientific and clinical researches have discovered probable anti-HMGCR autoantibodies' role in ethiopathology of muscular disorders and their possible connection to statin use. These findings allowed identification of a new disorder in necrotizing autoimmune myopathy disease group which was named statin-associated necrotizing autoimmune myopathy. The majority of statin-associated necrotizing autoimmune myopathy patients experience muscle disorders and have anti-HMGCR autoantibodies. In order to routinely diagnose statin-associated autoimmune myopathy, various immunological methods have been applied for anti-HMGCR autoantibody detection and quantification. Despite the effort, not all of these methods meet the requirements of clinical laboratories and are suitable for effective diagnosis of the disease.

Keywords: statin-associated autoimmune myopathy, anti-HMGCR autoantibodies, autoimmune myopathies, statins, autoantibodies.

LITERATŪRA

1. Mohassel P, Mammen A. Anti-HMGCR myopathy. J Neuromusc Dis 2018; 5(1): 11–20.
2. Musset L, Miyara M, Benveniste O, Charuel J, Shikhman A, Boyer O, et al. Analysis of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase using different technologies. J Immunol Res 2014; 2014: 405956.
3. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen L, Hong G, Chung T, Corse A, Mammen A. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd proteins is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. Arthritis Rheum 2010; 62(9): 2757–66.
4. Lahaye C, Beaufrére A, Boyer O, Drouot L, Soubrier M, Tournadre A. Immune-mediated myopathy related to anti 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase antibodies as an emerging cause of necrotizing myopathy induced by statins. Joint Bone Spine 2014; 81(1): 79–82.
5. Mammen A, Chung T, Christopher-Stine L, Rosen P, Rosen A, Doering K, et al. Autoantibodies against 3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase in patients with statin-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum 2011; 63(3): 713–21.
6. Morikawa S, Murakami T, Yamazaki H, Izumi A, Saito Y, Hamakubo T, et al. Analysis of the global RNA expression profiles of skeletal muscle cells treated with statins. J Atheroscl Thromb 2005; 12(3): 121–31.
7. Allenbach Y, Arouche-Delaperche L, Preusse C, Radbruch H, Butler-Browne G, Champtiaux N, et al. Necrosis in anti-SRP+ and anti-HMGCR+ myopathies. Neurology 2018; 90(6): 507–17e.
8. Mammen A. Statin-associated autoimmune myopathy. New Engl J Med 2016; 374(7): 664–9.
9. Watanabe Y, Uruha A, Suzuki S, Nakahara J, Hamanaka K, Takayama K, et al. Clinical features and prognosis in anti-SRP and anti-HMGCR necrotising myopathy. J Neurol Neurosurg Psych 2016; 87(10): 1038–44.
10. Werner J, Christopher-Stine L, Ghazarian S, Pak K, Kus J, Daya N, et al. Antibody levels correlate with creatine kinase levels and strength in anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl-coenzyme A reductase-associated autoimmune myopathy. Arthritis Rheum 2012; 64(12): 4087–93.
11. Musset L, Allenbach Y, Benveniste O, Boyer O, Bossuyt X, Bentow C, et al. Anti-HMGCR antibodies as a biomarker for immune-mediated necrotizing myopathies: a history of statins and experience from large international multi-center study. Autoimmun Rev 2016; 15(10): 983–93.
12. Carvalho A, Silva V, Vieira T, Delgado P, Corazini R, Feder D, et al. Proposed cut-off for reactivity of anti-HMGCR and anti-SRP antibodies in patients statin-exposed and statin-unexposed. Medicine 2018; 97(35): p.e11858.
13. Drouot L, Allenbach Y, Jouen F, Charuel J, Martinet J, Meyer A, et al. Exploring necrotizing autoimmune myopathies with a novel immunoassay for anti-3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-CoA reductase autoantibodies. Arthritis Res Ther 2014; 16(1): R39.
14. Limaye V, Bundell C, Hollingsworth P, Rojana-Udomsart A, Mastaglia F, Blumbergs P, et al. Clinical and genetic associations of autoantibodies to 3-hydroxy-3-methyl-glutaryl-coenzyme a reductase in patients with immune-mediated myositis and necrotizing myopathy. Muscle Nerve 2015; 52(2): 196–203.
15. Mammen A, Pak K, William E, Brisson D, Coresh J, Selvin E, et al. Rarity of anti-3-hydroxy-3-methylglutaryl- coenzyme A reductase antibodies in statin users, including those with self-limited musculoskeletal side effects. Arthritis Care Res 2012; 64(2): 269–72.
16. Shovman O, Gilburd B, Chayat C, Lazar A, Amital H, Blank M, et al. Anti-HMGCR antibodies demonstrate high diagnostic value in the diagnosis of immune-mediated necrotizing myopathy following statin exposure. Immunol Res 2016; 65(1): 276–81.
17. Abbas A, Lichtman A, Pillai S. Cellular and molecular immunology. 9th ed. Philadelphia: Elsevier, 2015; p. 543–57.
18. Olsen N, Choi M, Fritzler M. Emerging technologies in autoantibody testing for rheumatic diseases. Arthritis Res Ther 2017: 19(1): 172.