

Das Apoptose-Markerenzym Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP) beim systemischen Lupus erythematodes

Der systemische Lupus erythematodes (SLE) ist eine komplexe Multisystemerkrankung, die durch Produktion von Autoantikörpern, wie z. B. Anti-dsDNA-Antikörpern, gekennzeichnet ist. Interessante pathogenetische Aspekte hat in den letzten Jahren die Apoptoseforschung geliefert.

Apoptose (programmierter Zelltod), die physiologische Form des Zelltods, ist erforderlich für die Zell-, Gewebe- bzw. Organhomöostase (Übersicht bei [4]). Aktuelle Befunde deuten daraufhin, dass Störungen der Apoptose bei Autoimmunerkrankungen wie dem SLE sowie dem Sjögren-Syndrom eine zentrale pathogenetische Rolle spielen könnten [1, 2, 30, 33]. Es gibt Hinweise, dass Autoantikörper apoptotisches Zellmaterial nicht nur erkennen können, sondern sich von zirkulierenden, nichtphagozytierten apoptotischen Fragmenten (z. B. Nukleosomen) herleiten lassen [18, 30, 33]. Apoptotisches Zellmaterial, das aufgrund einer gleichzeitig bestehenden verminderten oder defekten phagozytotischen Abräumarbeit persistiert [29], scheint eine wesentliche Quelle für Autoantigene und damit für eine Autoantikörperproduktion zu sein [33]. Insbesondere ist das PARP-Enzym (s. unten) von Interesse, das zum Verständnis der kausalen Verknüpfung von Apoptose und Autoantikörperproduktion beitragen könnte.

Ziel der vorliegenden Übersicht ist die Darstellung der Schnittstelle von Apoptose und Autoantikörpern anhand eines nuk-

leären Apoptosemarkers: des PARP-Enzyms beim SLE.

Das PARP-Enzym

Ein wesentlicher Faktor der nukleären Apoptose ist die Poly-(ADP-Ribose-) Polymerase (PARP; EC 2.4.2.30). Sie liegt als nukleäres Protein Chromatin-assoziiert vor. Funktion des Enzyms ist die kovalente Bindung und Elongation von Homopolymeren der Poly-(ADP-Ribose) an verschiedene nukleäre Proteine. Nikotin-Adenin-Dinukleotid (NAD) dient als Substrat. Das komplette PARP-Molekül hat eine Molekularmasse von 113 kD und besitzt 2 Zinkfinger motive (F1 und F2). Diese finden sich im 29 kD N-terminalen, 162 Aminosäure-(AS-)Reste umfassenden Fragment und gestatten es dem Enzym, an DNA-Doppel- oder Einzelstrangbrüche zu binden.

Die Zinkfinger-DNA-bindende Domäne von PARP erkennt spezifisch DNA-Strangbrüche, die durch DNA-schädigende (genotoxische) Einflüsse bei Eukaryonten entstanden sind. Es konnte gezeigt werden, dass die Aktivierung durch Einzelstrangbrüche beide Zinkfinger benötigt, während Doppelstrangbrüche nur den ersten, dem N-Terminus direkt benachbarten Zinkfinger aktivieren [13].

Der Aufbau des PARP-Moleküls zeigt Modulcharakter. Der C-terminale Abschnitt ist mit dem N-terminalen über eine kurze Zentralregion verbunden, die zahlreiche Glutamatreste für die Auto-Po-

ly-(ADP-Ribosyl)ierung bzw. Automodifikation enthält. Mit Hilfe von Zellkultursystemen wurden zahlreiche biologische Funktionen aufgezeigt, an denen PARP beteiligt ist. Diesen ist allen gemeinsam, dass sie mit dem Bruch bzw. der daraufhin initiierten Reparatur der DNA zusammenhängen [13, 37]. PARP wird proportional zur Zahl der Strangbrüche in der DNA aktiviert. Die unmodifizierte Form der Polymerase bindet fest an DNA-Strangbrüche, daraufhin erfolgt die Auto-Poly-(ADP-Ribosyl)ierung des Enzyms (modifizierte Form), die die Ablösung von der DNA gestattet und damit den Reparaturprozess ermöglicht [37].

PARP-Spaltung im Rahmen der Apoptose

Die Integrität des PARP-Enzyms verhindert die Degradation der genomischen DNA. Eines der frühesten Apoptosestadien ist gekennzeichnet durch die Aktivierung der PARP, Addition von Poly-(ADP-Ribose) an nukleäre Proteine [36] und DNA-Reparatur. Ist die DNA-Reparatur nicht in der Lage, den entstandenen Schaden zu beheben, wird die irreversible Phase der Apoptose eingeleitet [4]. Die spezifische Proteolyse des PARP-Enzyms kennzeichnet den irreversiblen Punkt der Apoptose und ist gleichzeitig ein Charakteristikum der Apoptose.

Erstmals wurde diese proteolytische Spaltung von PARP bei der Chemotherapie-induzierten Apoptose nachgewiesen

[20]. Dabei spaltet die Caspase 3 PARP während der Exekutionsphase der Apoptose in 2 stabile Fragmente:

- in die N-terminale 24 kD DNA-bindende Domäne (DBD) und
- in das 85 kD C-terminale Fragment mit der katalytischen und Automodifikationsdomäne.

Dadurch verliert PARP seine katalytische Aktivität. Zusätzlich wird die DNA-Reparatur durch eine irreversible Bindung von DBD an die zahlreichen während der Apoptose entstehenden DNA-Strangbrüche gebunden [35]. Dies steht im Einklang mit der Tatsache, dass die Expression der DBD in lebenden Zellen mit der DNA-Repair-Funktion der endogenen PARP interferiert [25].

Da dieser Prozess charakteristisch für die Apoptose ist, konnte darauf basierend ein hochsensitives Nachweisverfahren zur Detektion von DNA-Brüchen etabliert werden [35]. Durch Verwendung eines rekombinanten biotinylierten Peptids, das die DBD der PARP enthält, kann die Detektion in Kombination mit einem Streptavidin-konjugierten Fluorochrom flowzytometrisch bzw. fluoreszenzmikroskopisch erfolgen. Diese Methode ist ebenso sensitiv wie die TUNEL-Reaktion, benötigt jedoch weniger Arbeitsschritte. Außerdem lässt sich das enzymatische 85 kDa PARP-Spaltprodukt durch Fluorochrom-markierte Antikörper nachweisen.

Welche Bedeutung hat PARP für den Lupus erythematodes?

SLE-Patienten besitzen eine verminderte DNA-Repair-Kapazität und eine erhöhte Rate an DNA-Strangbrüchen [23, 24, 34, 41]. Diese Befunde im Zusammenhang mit einer gesteigerten Apoptoserate [1, 2, 3, 11] weisen darauf hin, dass die PARP-Aktivität gestört sein könnte. In der Tat weisen SLE-Patienten eine um 70% reduzierte Poly-ADP-Ribose-Synthese auf [39]. Diese Verminderung blieb auch nach Zufügen von Histonen oder DNase zum In-vitro-System bestehen.

Die Untersuchung der PARP-Aktivität anhand des Einbaus von ³²P-NAD in Poly-ADP-Ribose in periphere mononukleäre Blutzellen haben gezeigt, dass SLE-Pati-

enten einen durchschnittlichen Wert von 225 ± 147 pmol ADP-Ribose pro 10^6 Zellen in 10 min aufweisen [6]. Messungen in der Kontrollpopulation ergaben dagegen einen Wert von 418 ± 91 pmol ADP-Ribose pro 10^6 Zellen in 10 min.

Western-blot-Analysen von Enzymproteinlevel, Kinetikstudien der PARP-Aktivität und Analysen der Polymergrößenverteilung lassen vermuten, dass der Mechanismus der Poly-ADP-Ribose-Synthese in SLE-Zellen nicht gestört ist, dass aber die Zahl aktiver PARP-Moleküle reduziert ist [6]. Die Ursache dieses Phänomens ist unklar. Möglicherweise spielen Anti-PAR- bzw. Anti-PARP-Antikörper eine Rolle (s. unten).

Außerdem sei darauf hingewiesen, dass von einigen Arbeitsgruppen eine Assoziation mit bestimmten PARP-Allelen beim SLE nachgewiesen werden konnte [10, 12, 27, 43], während andere Wissenschaftler diese Assoziation nicht fanden [7].

PARP-Spaltung, Antikörperprofil und Leukozytopenie

Autoantikörperproduktion und Leukozytopenie scheinen bei LE-Patienten kausal miteinander verbunden zu sein [2]. Unklar ist die Fähigkeit verschiedener Autoantikörperspezies zur Apoptoseinduktion und zum Zellverlust. Absolute Zahlen peripherer Leukozyten, Lymphozyten, T-Zellen, $CD3^+CD4^+$ und $CD3^+CD8^+$ Zellen sind bei LE-Patienten im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen signifikant vermindert [3]. In der Gegenwart von antinukleären ($p=1,2 \times 10^{-14}$ bis $p<0,0008$) oder Anti-dsDNA-Antikörpern ($p=2,9 \times 10^{-12}$ bis $p<0,007$) sind die o. g. Zellpopulationen signifikant vermindert [3]. Anti-La/SSB-Antikörper waren dagegen mit signifikant erhöhten Leukozytenzahlen verbunden ($p<0,02$).

Das PARP-Spaltprodukt (85 kDa) fand sich vorzugsweise in Zellkernen von PBMC solcher Patienten, die antinukleäre bzw. Anti-dsDNA-Autoantikörper im Serum aufwiesen [3]. Diese Befunde deuten darauf hin, dass gegen nukleäre Epitope gerichtete Autoantikörper zur Apoptose mittels PARP-Spaltung führen und zum Verlust von peripheren weißen Blutzellzahlen führen, während gegen Ro/SSA bzw. gegen

La/SSB gerichtete Autoantikörper diese Aktivität nicht im gleichen Maße zu besitzen scheinen [3].

Anti-PAR- und Anti-PARP-Antikörper

Da zu Beginn der Apoptose PARP aktiviert wird, entstehen unter dem Einfluss dieses Enzyms im Kern Poly-(ADP-Ribosyl)ierte Proteine, die nach dem apoptotischen Zerfall der Zelle als Antigene fungieren können. Außerdem führt die Spaltung von PARP zur Entfernung der regulatorischen Domäne und initiiert eine unregulierte ADP-Ribosylierungsaktivität [38]. Anti-Poly-(ADP-Ribose-) Antikörper (Anti-PAR-Antikörper) sind schon längere Zeit bekannt. 1977 berichtete Kanai erstmals über natürlich entstandene Anti-PAR-Antikörper bei SLE-Patienten [17]. Wenig später fand eine andere Arbeitsgruppe Anti-PAR-Antikörper fast ausschließlich bei Patienten mit SLE und vertrat daher die Auffassung, dass diese spezifischer für die Diagnose eines SLE sind als Anti-dsDNA-Antikörper [32].

Untersuchungen, die später durchgeführt wurden, zeigen, dass 73% der SLE-Patienten und 58% der Patienten mit erhöhter dsDNA-Bindungskapazität Anti-PAR-Antikörper aufweisen [26]. Schließlich zeigte sich, dass Antikörper gegen PAR nicht krankheitsspezifisch sind und außer bei SLE-Patienten auch bei anderen Autoimmunerkrankungen sowie infektiösen Krankheiten auftreten können [21].

Die Immunisierung von C57/black-Mäusen mit PAR führt zur Bildung von spezifischen Anti-PAR-Antikörpern, interessanterweise aber auch von Anti-DNA-Autoantikörpern [40]. Die Kreuzreaktivität von Anti-PAR-Antikörpern mit ssDNA wurde zeitgleich von anderen Autoren beschrieben [42]. Oligo-(ADP-Ribose) assoziiert mit Histonen scheint das natürliche Antigen zu sein, das bei Patienten mit SLE Anlass zur Bildung von Anti-PAR-Antikörpern gibt [17]. Außerdem lassen sie sich medikamentös durch Phenobarbital, Phenytoin, Valproinsäure und Procainamid induzieren.

Der Titer ändert sich parallel zur Krankheitsaktivität [21]. Anti-PAR-Antikörper reflektieren die Krankheitsaktivität besser als Anti-dsDNA-Antikörper [26]. Parallel

zu Antigen-Antikörper-Komplexen der dsDNA-Antikörper fanden sich auch Poly-(ADP-Ribose-)Anti-Poly-(ADP-Ribose-)Immunkomplexe [32]. Außerdem haben sie bei Schwangeren eine wesentliche diagnostische Bedeutung. Zunächst konnte diese Bedeutung am Tiermodell aufgezeigt werden. Bei graviden MRL/Mp-lpr/lpr-Mäusen mit zahlreichen Feten wurde ein niedriger Titer an Anti-PAR-Antikörpern ähnlich wie bei nichtgraviden Mäusen gefunden, während Tiere mit wenigen Feten hohe Titer dieser Autoantikörper aufwiesen [14]. Diese Befunde entsprechen denen schwangerer SLE-Patientinnen: Die Anwesenheit dieses Antikörpers ist ein Zeichen für ein Abortrisiko bzw. ein mütterliches Risiko [14]. Anti-PAR-Antikörper sind ein Indikator für Komplikationen bei Schwangeren mit SLE: Abort oder „fetal distress“ [19].

Fast 20 Jahre später wurden Anti-PARP-Antikörper entdeckt [28]. Anti-PARP-Antikörper konnten bei SLE, rheumatoider Arthritis (RA), progressiver systemischer Sklerodermie (PSS), Sjögren-Syndrom (SS), Sarkoidose und kryptogener fibrosierender Alveolitis nachgewiesen werden [9, 15, 31]. Sie finden sich bei etwa 35% der SLE-Patienten, 42% der Patienten mit primärem Sjögren-Syndrom und 56% der Patienten mit sekundärem Sjögren-Syndrom [28]. Andere Untersucher fanden Anti-PARP-Antikörper in 26/68 Seren von SLE-Patienten [22]. Insgesamt waren diese Autoantikörper signifikant häufiger beim SLE als bei gesunden Spendern anzutreffen (0/76; 38,2% vs. 0%, $p < 0,00001$).

Anti-PARP-Antikörper ließen sich selten in Seren von Patienten mit RA nachweisen (1/50) [22]. Bei anderen Autoimmunerkrankungen, wie z. B. Sjögren-Syndrom, Polymyositis/Myositis war diese Autoantikörperspezies nicht vorhanden. Statistische Analysen zeigten, dass die Anwesenheit von Autoantikörpern gegen PARP invers mit einer Pleuritis korrelierte [22]. Anti-PARP-Antikörper produzieren auf HEP2-Zellen ein spezifisches Fluoreszenzmuster: Sie reagieren intensiv mit Nukleoli und Metaphasechromosomen und diffus mit der übrigen Kernstruktur [44].

Die Zinkfinger motive F1 und F2 repräsentieren die Epitope, die von IgG-Anti-PARP-Antikörpern bei Patienten mit SLE

und anderen Autoimmunerkrankungen erkannt werden [8, 9].

Anti-PAR- bzw. Anti-PARP-Antikörper inhibieren die Funktion des Enzyms [6, 39] und können zur verminderten DNA-Repair-Kapazität beitragen. Insbesondere unter genotoxischen Einflüssen (z. B. UV-Strahlung) treten beim SLE im Vergleich zu gesunden Kontrollpersonen vermehrt apoptotische Zellen und folglich apoptotisch bedingte Antigene auf [24, 33, 34, 41]. Diese Antigene persistieren aufgrund einer eingeschränkten Phagozytosekapazität und induzieren wiederum die Autoantikörperproduktion [29, 33]. Auf diese Weise wird sehr wahrscheinlich ein Circulus vitiosus aufrechterhalten, der letztendlich den Prozess der Autoimmunität ausmachen dürfte [33].

Zusätzlich zur Beeinträchtigung der Enzymaktivität gibt es Hinweise dafür, dass Anti-PARP-Antikörper die Apoptose sowohl in positivem als auch in negativem Sinne zu beeinflussen vermögen. Gegen PARP F2 gerichtete Autoantikörper inhibieren effizient die Caspase-3-medierte PARP-Spaltung *in vitro* und verlängern damit das Überleben apoptotischer Zellen [9]. Andererseits sind Anti-PARP-Antikörper in der Lage, eine PARP-Spaltung zu induzieren. An unbehandelten Maus-LTA-Zellen konnte gezeigt werden, dass während der Erforschung von Immunoblots mit C-2-10 monoklonalen Anti-PARP-Antikörpern Fragmente von 89 kD nachweisbar waren [5].

Bislang wurden Anti-PARP- bzw. Anti-PAR-Antikörper nur vereinzelt im Rahmen spezieller Studien bei Patienten mit SLE und anderen Autoimmunerkrankungen analysiert. Aufgrund ihrer Bedeutung als mögliche Indikatoren der Krankheitsaktivität einerseits und als Apoptoseinhibitoren bzw. -promotoren andererseits, ist es von Interesse, diese Autoantikörperspezies routinemäßig bei SLE-Patienten zu bestimmen.

Korrespondierender Autor

Dr. I. Böhm

Radiologische Universitätsklinik der Rheinischen Friedrich-Wilhelms Universität Bonn
Sigmund-Freud-Straße 25, 53105 Bonn
i.boehm@uni-bonn.de

Z. Rheumatol. 2006 · 65:541–544
DOI 10.1007/s00393-006-0045-4
© Springer Medizin Verlag 2006

I. Böhm

Das Apoptose-Markerenzym Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP) beim systemischen Lupus erythematosus

Zusammenfassung

Das Enzym Poly-(ADP-Ribose-)Polymerase (PARP) findet sich im Zellkern und katalysiert die DNA-Reparatur. Im Rahmen des programmierten Zelltods (Apoptose) wird PARP enzymatisch gespalten. Der Nachweis dieser Spaltprodukte zeigt Apoptose an. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematosus (SLE) ist der geordnete Ablauf der Apoptose gestört. Bei SLE-Patienten ist die Aktivität von PARP reduziert. PARP-Spaltprodukte finden sich beim LE hauptsächlich in Assoziation zu antinukleären und Anti-dsDNA-Antikörpern. Schließlich lassen sich im Serum beim LE, aber auch bei anderen Autoimmunerkrankungen, Anti-PAR- und Anti-PARP-Autoantikörper nachweisen.

Schlüsselwörter

Apoptose · Autoantikörper · DNA-Reparatur · Leukozytopenie · Systemischer Lupus erythematosus (SLE) · PARP

The apoptosis marker enzyme poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) in systemic lupus erythematosus

Abstract

The enzyme poly-(ADP-ribose) polymerase (PARP) is localized within the cell nucleus and catalyzes DNA-repair. During programmed cell death (apoptosis), PARP is enzymatically cleaved. Detection of the cleavage products is characteristic for apoptosis. In patients with systemic lupus erythematosus (SLE), the highly ordered signal transduction cascade of apoptosis is disturbed. SLE patients show reduced PARP activity. PARP cleavage products are mainly found in association with either antinuclear and/or anti-dsDNA antibodies. In addition, serum samples from SLE patients and other autoimmune diseases display anti-PAR and anti-PARP autoantibodies.

Keywords

Apoptosis · Autoantibodies · DNA-repair · Leukocytopenia · Systemic lupus erythematosus (SLE) · PARP

Interessenkonflikt. Es besteht kein Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor versichert, dass keine Verbindungen mit einer Firma, deren Produkt in dem Artikel genannt ist, oder einer Firma, die ein Konkurrenzprodukt vertreibt, bestehen. Die Präsentation des Themas ist unabhängig und die Darstellung der Inhalte produktneutral.

Literatur

- Böhm I (2003) Disruption of the cytoskeleton after apoptosis induction with autoantibodies. *Autoimmunity* 36: 183–189
- Böhm I (2004) Apoptosis: the link between autoantibodies and leuko-/lymphocytopenia in patients with lupus erythematosus. *Scand J Rheumatol* 33: 409–416
- Böhm I (2005) Nuclear-targeting autoantibodies induced nuclear PARP cleavage accompanied by more pronounced decrease of peripheral white blood cells than Ro/SSA and La/SSB antigen-targeting autoantibodies. *J Clin Immunol* 25: 99–105
- Böhm I, Schild HH (2003) Apoptosis: the complex scenario for a silent cell death. *Mol Imaging Biol* 5: 2–14
- Budihardjo II, Poirier GG, Kaufmann SH (1998) Apparent cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase in non-apoptotic mouse LTA cells: an artifact of cross-reactive secondary antibody. *Mol Cell Biochem* 178: 245–249
- Chen HY, Pertusi RM, Kirkland JB et al. (1996) Biochemical characterization of ADP-ribose polymer metabolism in SLE. *Lupus* 5: 14–21
- Criswell LA, Moser KL, Gaffney PM et al. (2000) PARP alleles and SLE: failure to confirm association with disease susceptibility. *J Clin Invest* 105: 1501–1502
- Decker P, Briand JP, de Murcia G et al. (1998) Zinc is an essential cofactor for recognition of the DNA binding domain of poly(ADP-ribose) polymerase by antibodies in autoimmune rheumatic and bowel diseases. *Arthritis Rheum* 41: 918–926
- Decker P, Isenberg DA, Muller S (2000) Inhibition of caspase-3-mediated poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) apoptotic cleavage by human PARP autoantibodies and effect on cells undergoing apoptosis. *J Biol Chem* 275: 9043–9046
- Delrieu O, Michel N, Frances C et al. (1999) Poly(ADP-ribose) polymerase alleles in French Caucasians are associated neither with lupus nor with primary antiphospholipid syndrome. GRAID Research Group. Group for Research on Auto-Immune Disorders. *Arthritis Rheum* 42: 2194–2197
- Emlen W, Niebur J, Kadera R (1994) Accelerated in vitro apoptosis of lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol* 152: 3685–3692
- Gaffney PM, Kearns GM, Shark KB et al. (1998) A genome-wide search for susceptibility genes in human systemic lupus erythematosus sib-pair families. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 14875–14879
- Ikejima M, Noguchi S, Yamashita R et al. (1990) The zinc fingers of human poly(ADP-ribose) polymerase are differentially required for the recognition of DNA breaks and nicks and the consequent enzyme activation. Other structures recognize intact DNA. *J Biol Chem* 265: 21907–21913
- Isonishi S, Kanai Y (1988) Antibody to poly(ADP-ribose) as a predictor of obstetric complications in autoimmune MRL/Mp-lpr/lpr mice: basis for its application to pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett* 18: 61–66
- Jeoung D, Lim Y, Lee EB et al. (2004) Identification of autoantibody against poly(ADP-ribose) polymerase (PARP) fragment as a serological marker in systemic lupus erythematosus. *J Autoimmun* 22: 87–94
- Kanai Y, Sugimura T (1981) Comparative studies on antibodies to poly(ADP-ribose) in rabbits and patients with systemic lupus erythematosus. *Immunology* 43: 101–110
- Kanai Y, Kawaminami Y, Miwa M et al. (1977) Naturally-occurring antibodies to poly(ADP-ribose) in patients with systemic lupus erythematosus. *Nature* 265: 175–177
- Kanai Y, Sugimura T, Matsushima T (1978) Induction of specific antibodies to poly(ADP-ribose) in rabbits by double-stranded RNA, poly(A)-Poly(U). *Nature* 274: 809–812
- Kanai Y, Isonishi S, Terashima Y (1989) Antibody to poly(ADP-ribose) is an indicator of obstetric complications in pregnant patients with systemic lupus erythematosus. *Immunol Lett* 21: 217–222
- Kaufmann SH, Desnoyers S, Ottaviano Y et al. (1993) Specific proteolytic cleavage of poly(ADP-ribose) polymerase: an early marker of chemotherapy-induced apoptosis. *Cancer Res* 53: 3976–3985
- Le Page SH, Dudeney C, Shall S et al. (1990) Disease specificity of antibodies to poly(ADP-ribose); their relationship to anti-DNA antibodies and to disease activity in lupus. *Autoimmunity* 5: 169–177
- Lim Y, Lee DY, Lee S et al. (2002) Identification of autoantibodies associated with systemic lupus erythematosus. *Biochem Biophys Res Commun* 295: 119–124
- McConnell JR, Crockard AD, Cairns AP, Bell AL (2002) Neutrophils from systemic lupus erythematosus patients demonstrate increased nuclear DNA damage. *Clin Exp Rheumatol* 20: 653–660
- McCurdy D, Tai LQ, Frias S, Wang Z (1997) Delayed repair of DNA damage by ionizing radiation in cells from patients with juvenile systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Radiat Res* 147: 48–54
- Molinete M, Vermeulen W, Burkle A et al. (1993) Overproduction of the poly(ADP-ribose) polymerase DNA-binding domain blocks alkylation-induced DNA repair synthesis in mammalian cells. *EMBO J* 12: 2109–2117
- Morrow WJ, Isenberg DA, Parry HF et al. (1982) Studies on autoantibodies to poly(adenosine diphosphate-ribose) in SLE and other autoimmune diseases. *Ann Rheum Dis* 41: 396–402
- Moser KL, Gray-McGuire C, Kelly J et al. (1999) Confirmation of genetic linkage between human systemic lupus erythematosus and chromosome 1q41. *Arthritis Rheum* 42: 1902–1907
- Muller S, Briand JP, Barakat S et al. (1994) Autoantibodies reacting with poly(ADP-ribose) and with a zinc-finger functional domain of poly(ADP-ribose) polymerase involved in the recognition of damaged DNA. *Clin Immunol Immunopathol* 73: 187–196
- Munoz LE, Herrmann M, Gaipl US (2005) Eine unzureichende Erkennung und Beseitigung von sterbenden Zellen kann zur Entstehung von chronischer Autoimmunität führen. *Z Rheumatol* 64: 370–376
- Navratil JS, Ahearn JM (2001) Apoptosis, clearance mechanisms, and the development of systemic lupus erythematosus. *Curr Rheumatol Rep* 3: 191–198
- Negri C, Scovassi AI, Cerino A et al. (1990) Autoantibodies to poly(ADP-ribose) polymerase in autoimmune disease. *Autoimmunity* 6: 203–209
- Okolie EE, Shall S (1979) The significance of antibodies to poly(adenosine diphosphate-ribose) in systemic lupus erythematosus. *Clin Exp Immunol* 36: 151–164
- Rosen A, Casciola-Rosen L (2004) Altered autoantigen structure in Sjogren's syndrome: implications for the pathogenesis of autoimmune tissue damage. *Crit Rev Oral Biol Med* 15: 156–164
- Rosenstein BS, Rosenstein RB, Zamansky GB (1992) Repair of DNA damage induced in systemic lupus erythematosus skin fibroblasts by simulated sunlight. *J Invest Dermatol* 98: 469–474
- Rosenthal DS, Ding R, Simbulan-Rosenthal CM et al. (1997 a) Detection of DNA breaks in apoptotic cell utilizing the DNA binding domain of poly(ADP-ribose) polymerase with fluorescence microscopy. *Nucleic Acid Res* 25: 1437–1441
- Rosenthal DS, Ding R, Simbulan-Rosenthal CM et al. (1997 b) Intact cell evidence for the early synthesis, and subsequent late apoptosis-mediated suppression, of poly(ADP-ribose) during apoptosis. *Exp Cell Res* 232: 313–321
- Satoh MS, Lindahl T (1992) Role of poly(ADP-ribose) formation in DNA repair. *Nature* 356: 356–358
- Scovassi AI, Poirier GG (1999) Poly(ADP-ribosylation) and apoptosis. *Mol Cell Biochem* 199: 125–137
- Sibley JT, Haug BL, Lee JS (1989) Altered metabolism of poly(ADP-ribose) in the peripheral blood lymphocytes of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 32: 1045–1049
- Sibley JT, Braun RP, Lee JS (1986) The production of antibodies to DNA in normal mice following immunization with poly(ADP-ribose). *Clin Exp Immunol* 64: 563–569
- Takeuchi F, Otsuka F, Enomoto T et al. (1985) Decrease in the reaction of DNA repair synthesis in response to nicotinamide or 3-aminobenzamide in ultraviolet irradiated systemic lupus erythematosus lymphocytes. *J Rheumatol* 12: 504–507
- Tauchi M, Kanai Y, Hashimoto H, Hirose S (1986) Specificity of naturally occurring antibodies to poly(ADP-ribose) in patients with systemic lupus erythematosus: determination by an enzyme linked immunosorbent assay. *Immunol Lett* 12: 251–256
- Tsao BP, Cantor RM, Grossman JM et al. (1999) PARP alleles within the linked chromosomal region are associated with systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 103: 1135–1140
- Yamanaka H, Willis EH, Penning CA et al. (1987) Human autoantibodies to poly(adenosine diphosphate-ribose) polymerase. *J Clin Invest* 80: 900–904