Petits ARN nucléaires et connectivites

Les petits ARN nucléaires sont impliqués dans la maturation des ARN messagers. Des anticorps qui reconnaissent ces petits ARN et leurs protéines associées sont des marqueurs précieux de nombreuses connectivites.

Jean-Pierre Liautard

Chargé de recherches à l'Inserm

Marcel Rucheton

Chargé de recherches à l'Inserm

Hubert Graafland

Assistant des hôpitaux.

Assistant à la faculté de médecine de Montpellier.

RÉFÉRENCES

1. Tan EM. Autoantibodies to nuclear antigens (ANA): their immunobiology and medicine. *Adv Immunol* 1982; 33: 167-240.
2. Lerner MR, Steitz JA. Antibodies to small nuclear RNAs complexed with proteins are produced by patients with systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 1979; 76: 5495-99.
3. Busch H, Reddy R, Rothblum L, Choi YE. SnRNA, SnRNPs and RNA processing. *Ann Rev Biochem* 1982; 51.
4. Zieve G. Two groups of small stable RNAs. *Cell* 1981; 25: 296-7.

ADRESSE

J.P. Liautard : Inserm U. 249 et centre de recherche de biologie moléculaire du Cnrs. Route de Mende, B.P. 5051, 34033 Montpellier cedex.

M. Rucheton : Inserm U 236, centre Paul Lamarque. Hôpital Saint-Éloi, B.P. 5054, 34033 Montpellier cedex.

H. Graafland : Institut d'hématologie. Centre de transfusion sanguine, avenue Émile-Jeanbrau, B.P. 1213, 34010 Montpellier cedex.

Les découvertes récentes sur la structure et la fonction des antigènes nucléaires impliqués dans certaines maladies autoimmunes ont permis de mieux comprendre un des mécanismes fondamentaux de la biologie : la maturation des ARN messagers. Ces découvertes, quoiqu'utilisant les méthodes de la biologie moléculaire moderne, sont étroitement tributaires de l'emploi des anticorps autoimmuns. En contrepartie, les travaux sur la nature des antigènes reconnus permettent une meilleure nosologie des connectivites et la formulation de quelques hypothèses nouvelles sur l'étiologie de ces maladies, qui pourraient être fécondes dans un avenir proche.

Après un bref historique, nous ferons le point sur l'état actuel des connaissances concernant les ribonucléoprotéines nucléaires que reconnaissent les anticorps autoimmuns. Nous décrirons ensuite les nouvelles techniques qui devraient bientôt être utilisées pour le diagnostic. Enfin, à la lumière des résultats, nous tenterons d'étayer une hypothèse virale de l'étiologie des connectivites.

Les anticorps capables de réagir contre les constituants nucléaires solubles en milieu salin dits anti-ENA (pour *Extractable Nuclear Antigens*) sont connus depuis la description de Holmann *et coll.* en 1959, néanmoins la première implication clinique doit être attribuée à Tan et Kunkel qui ont décrit en 1966 la présence spécifique d'anticorps nommés anti-Sm dans le lupus érythémateux disséminé

(LED). En 1971, Mattioli et Reichlin décrivent une spécificité dite anti-Mo qui prendra avec Sharp *et coll.* en 1971 le nom d'anti-RNP (pour ribonucléoprotéine) et sera associée à une nouvelle entité clinique, la connectivite mixte (CM).

Par la suite, d'autres autoanticorps reconnaissant des antigènes nucléaires solubles furent progressivement décrits; leur liste, non exhaustive, est donnée dans le *tableau I* qui résume aussi les principales implications cliniques de ces anticorps.

Une aide au diagnostic

C'est probablement pour l'anticorps anti-Sm que la spécificité diagnostique est la meilleure; sa présence fait d'ailleurs maintenant partie des critères biologiques officiels de l'*American Rheumatic Association* pour le diagnostic du LED et il est à prévoir que l'amélioration de la sensibilité des méthodes de détection le placera au même rang que les anticorps anti-ADN bicaténaires.

Les anticorps anti-RNP, en revanche, ne sont pas des marqueurs absolument spécifiques des connectivites mixtes. Cette maladie, discutée sur le plan nosologique, de diagnostic différentiel souvent très difficile notamment avec la sclérodémie ou la polymyosite, pose pourtant un problème crucial pour le médecin traitant puisqu'il semble probable qu'une connectivite mixte serait sensible à une corticothérapie alors que les deux autres maladies seraient plus résistantes [1].

Enfin la présence d'anticorps anti-

Ro (SS-A) ou anti-La (SS-B) peut aider au diagnostic et au pronostic du syndrome sec (salivaire ou lacrymal) et éventuellement aux troubles congénitaux de la conduction cardiaque chez les nouveaux-nés des mères présentant des autoanticorps de spécificité Ro.

Nature moléculaire des petits ARN

Antigènes RNP et Sm

De nombreux travaux préliminaires avaient été réalisés pour essayer de définir la nature et la structure des antigènes Sm, RNP ou La [1] (tableau II). Mais ce sont les travaux de Leiner et Steitz [2] qui permirent la première identification de ces antigènes. Ils utilisèrent la propriété qu'a la protéine A du staphylocoque de s'accrocher aux anticorps pour purifier les complexes antigènes-anticorps. Ils montrèrent ainsi que l'antigène RNP est en fait la particule ribonucléoprotéique contenant le petit ARN nucléaire U₁ (snRNP U₁) tandis que l'antigène Sm correspond à 5 particules (snRNP) contenant les petits ARN nucléaires U₁, U₂, U₄, U₅ et U₆ [2, 3]. Ces petits ARN sont exclusivement nucléaires et relativement abondants (10⁶ molécules environ pour le snARN U₁). Leur séquence primaire et leur structure secondaire ont été déterminées [3, 4].

Tableau I RELATION ENTRE LES ANTIGÈNES ET LE SYNDROME CLINIQUE réalisé d'après Tan [1]			
antigène	association clinique	références	spécificité diagnostique
Sm	lupus érythémateux disséminé (LED) (30 à 40%)	[1, 9]	très bonne
RNP	connectivite mixte (cm) (95 à 100%) LED (50%)	[2, 3, 9]	bonne, se trouve aussi dans : sclérodémie, Goujerot-Sjögren (GS), lupus discoïde
SS-A/Ro	GS (60-70%) LED (30-40%) lupus néonatal	[4, 6, 9]	?
SS-B/La	GS (50-60%) LED (10-15%)	[5, 6, 7, 9]	?
Scl 70	sclérodémie (15-20%)	[9]	très bonne
anti-centromère	*CREST(70-90%)	[9]	
Ma	• LED (20%)	[9]	?
PCMA	LED (5-10%)	[9]	?
PM	syndrome de chevauchement polymyosite-sclérodémie* (87%) dermato myosite (17%)	[9]	?
Mi-1	dermato myosite (11%)	[9]	?
Jo 1	polymyosite (31%)	[8]	?

* CREST : calcinose, syndrome de Raynaud, dysfonction oesophagienne, sclérodactylie, telangiectasie.

Tableau II TABLEAU RÉCAPITULATIF DE LA STRUCTURE DE LA FONCTION DES ANTIGÈNES						
antigène	RNP	ARN			protéines antigéniques	rôle proposé
		nomenclature	longueur	extrémité 5'		
Sm	snRNP	U ₁ U ₂ U ₄ U ₅ U ₆	106-198	m ³ Gppp	13K 26K 27K	maturation des pre-mRNA
RNP	snRNPU ₁	U ₁	165	m ³ Gppp	68K 33K 22K	épissage des pre-mRNA
Ro	RoRNP	Y ₁ Y ₂ Y ₃ Y ₁	90-110	pppG	90K et 94 K ou 60 K	?
La	LaRNP	VA ₁ VA ₁₁ EBER ₁ EBER ₁₁ Y ₁ -Y ₄ -pre5S pre-tRNA	80-173	ppp _G ^A	50K	facteur de transcription
jo-1	—	tRNA ^{his}	75	pG	64K	AA-tRNA synthetase

RÉFÉRENCES

5. Brunel C, Sri-Widada J, Lelay MN, Jeanteur P, Liautard JP. Purification and characterization of a simple ribonucleoprotein particle containing small nucleoplasmic RNAs (snRNP) as a subset of RNP containing heterogeneous nuclear RNA (hnRNP) from HeLa cells. *Nucleic Acids Res* 1981;9:815-30.
6. Assens C, Liautard JP, Sri-Widada J, Brunel C, Jeanteur P. Highly purified snRNPs retain antigenic determinants towards anti Sm antibodies. *Biochem Biophys Res Commun* 1982; 106: 953-60.
7. Liautard JP, Sri-Widada J, Brunel C, Jeanteur P. Structural organization of ribonucleoproteins containing small nuclear RNAs from HeLa cells. *J Mol Biol* 1982; 162: 623-43.
8. Pettersson I, Hinterberger M, Mimori T, Gottlieb E, Steitz JA. The structure of mammalian small nuclear ribonucleoproteins. Identification of multiple protein components reactive with anti-(U₁) ribonucleoprotein and anti-Sm autoantibodies. *J Biol Chem* 1984; 259: 5907-14.
9. Billings PB, Allen RW, Jensen FC, Hoch SO. Anti-RNP monoclonal antibodies derived from a mouse strain with Lupus-like autoimmunity. *J Immunol* 1982; 128: 1176-80.
10. Sri-Wadada J, Liautard JP, Assens C, Brunel C. Primary structure identification of snRNAs present in highly purified snRNPs from HeLa cells. *Mol Biol Rep* 1981; 8: 29-36.
11. Long BH, Schrier WH. Isolation from Friend erythroleukemia cells of an RNase-sensitive nuclear matrix fibril fraction containing hnRNA and snRNA. *Biol Cell* 1983; 48: 99-108.
12. Lerner MR, Steitz JA. Snurps and Scyrps. *Cell* 1981; 25: 298-300.
13. Wolin SL, Steitz JA. Genes for two small cytoplasmic Ro RNA are adjacent and appear to be single copy in the human genome. *Cell* 1983; 32:735-44.
14. Hendrick JP, Wolin SL, Rinke J, Lerner MR, Steitz JA. Ro small cytoplasmic ribonucleoproteins are a subclass of La ribonucleoproteins: further characterization of the Ro and La small ribonucleoproteins from uninfected mammalian cells. *Mol Cell Biol* 1981; 1: 1138-49.
15. Francœur AM, Mathews MB. Interaction between VA RNA and the lupus antigen La: formation of a ribonucleoprotein particle in vitro. *Proc Natl Acad Sci USA* 1982; 79: 6772-6.
16. Steitz JA, Wolin SL, Rinke J, et al. Small ribonucleoproteins from eukaryotes: structures and roles in RNA biogenesis. *Cold Spring Harbor Symp Quant Biol* 1983; 47: 893-900.
17. Stefano JE. Purified lupus antigen La recognizes an oligouridylic stretch common to the 3' termini of RNA polymerase III transcripts. *Cell* 1984;36:145-54.
18. Mathews MB, Bernstein RM. Myositis autoantibody inhibits histidine-tRNA synthetase: a model for autoimmunity. *Nature* 1983; 304: 177-9.

Le fait que l'anti Sm reconnaisse les cinq particules implique qu'elles contiennent un antigène commun. De plus, si on prépare les snRNP à haute force ionique, on obtient des particules résiduelles qui possèdent chacune un ensemble de protéines identiques [5] (leur poids moléculaire est compris entre 12 et 29 K daltons) et qui ont conservé une réactivité avec l'anti-Sm, mais perdu les déterminants antigéniques RNP [6]. Les séquences d'ARN que reconnaissent ces protéines sont en simple brin et contiennent la séquence nucléotidique A(U)_nG [7]. Les snRNA ne sont pas antigéniques par eux-mêmes. Ce sont les protéines associées qui confèrent l'antigénicité aux snRNP (figure 1). L'utilisation de la méthode de transfert des protéines sur nitrate de cellulose puis de détection des protéines antigéniques directement sur le filtre (immunoblotting) a permis de préciser quelles protéines consti-

tuaient réellement les déterminants Sm et RNP. Deux polypeptides de poids moléculaire 68 K et/ou de 33 K ou 22 K daltons selon les auteurs sont révélés par les anti-RNP [8]. Des anticorps monoclonaux anti-RNP ont aussi détecté ces protéines [9]. D'autres protéines ne sont reconnues que par certains sérums. Trois protéines présentent des déterminants antigéniques correspondant à l'antigène Sm, leur poids moléculaire est respectivement 13 K, 26 K et 27 K daltons [8]. L'association de ces antigènes avec les HnRNP [10] et la matrice nucléaire [11] a été démontrée. Ces antigènes sont très conservés puisqu'ils existent chez la drosophile. Toutefois des différences dans le poids moléculaire des protéines ont été notés.

Antigène La (SS-B) et Ro (SS-A)
Les antigènes La et Ro quoique sensibles à la trypsine et résistants à la RNase sont aussi des ribonucléoprotéines (RNP). L'immunoprécipi-

Figure 1. Représentation schématique de la structure secondaire des snRNA avec les zones d'interaction des protéines conférant l'antigénicité.

Les snRNA ne sont pas antigéniques par eux-mêmes. Ce sont des protéines fortement associées qui confèrent la spécificité antigénique. Les protéines Sm sont retrouvées sur les snRNA U₁, U₂, U₄, U₅, elles reconnaissent une structure en ARN simple brin comprenant la séquence A(U)_nG [7]. Les protéines RNP ne sont associées qu'au snRNA U₁ et protègent la première moitié de l'ARN, à l'exclusion de l'extrémité 5', d'une digestion nucléasique [20].

RÉFÉRENCES

19. Rosa MD, Hendrick JP, Lerner MR, Steitz JA, Reichlin M. A mammalian tRNA^{his} containing antigen is recognized by the polymyositis-specific antibody anti Jo-1. *Nucleic Acids Res* 1983; 11: 853-70.
20. Brunel C, Sri-Widada J, Jeanteur P. SnRNPs and ScRNPs in eucaryotic cells. *Prog Mol Subcell Biol* 1985; 9: sous presse.
21. Lerner MR, Boyle J, Mount S, Wolin S, Steitz JA. Are snRNPs involved in splicing? *Nature* 1980; 283: 220-4.
22. Yang VW, Lerner MR, Steitz JA, Flint SJ. A small nuclear ribonucleoprotein is required for splicing of adenoviral early RNA sequences. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 1371-5.
23. Hernandez N, Keller W. Splicing of in vitro synthesized messenger RNA precursors in HeLa cell extracts. *Cell* 1983; 35: 89-99.
24. Padgett RA, Mount SM, Steitz JA, Sharp PA. Splicing of messenger RNA precursors is inhibited by antisera to small nuclear ribonucleoprotein. *Cell* 1983; 35: 101-7.
25. Keller W. The RNA Lariat: a new ring to the splicing of mRNA precursors. *Cell* 1984; 39: 423-5.
26. Oshima Y, Itoh M, Okada N, Miyata T. Novel models for RNA splicing that involve a small nuclear RNA. *Proc Natl Acad Sci USA* 1981; 78: 4471-4.
27. Berget SM. Are U₄ small nuclear ribonucleoproteins involved in polyadenylation? *Nature* 1984; 309: 179-82.
28. Moore CL, Sharp PA. Site-specific polyadenylation in a cell-free reaction. *Cell* 1984; 36: 581-91.
29. Gottesfeld JM, Andrews DL, Hoch SO. Association of an RNA polymerase III transcription factor with a ribonucleoprotein complex recognized by autoimmune sera. *Nucleic Acids Res* 1984; 12: 3185-200.
30. Reichel P, Merrick WC, Scekera J, Mathews M. Regulation of a protein synthesis initiation factor by adenovirus-associated RNA. *Nature* 1981; 313: 196-200.
31. Habets W, De Roois D, Hoet M, Van de Putte L, Van Venrooij W. Quantitation of anti-RNP and anti-Sm antibodies in MCTD and SLE patients by immunoblotting. *Clin Exp Immunol* 1985; 59: 457-66.
32. Lindgren V, Ares M, Weine A, Francke U. Human gene for U₂ small nuclear RNA map to a major adeno 12 modification site on chromosome 17. *Nature* 1985; 314: 115-6.

TIRÉS A PART

J.P. Liautard : Inserm U 249 et CRBM du Cnrs. Route de Mende, B.P. 5051, 34033 Montpellier cedex.

signal à la polyadénylation [27]. De plus, Moore et Sharp [28] ont montré que les anti-Sm inhibent la polyadénylation dans un système acellulaire. Récemment, plusieurs groupes ont mis en évidence l'association des particules U₄ et U₆ et, à cette occasion, un rôle régulateur de la polyadénylation par la snRNP U₆ a été évoquée [20].

Rôles de l'antigène La dans la transcription

Steitz *et coll.* [16] ont montré que les extraits de transcription acellulaire épuisés en antigène La ne synthétisent plus les petits ARN viraux EBER I et EBER II. De plus, les anticorps anti-La précipitent l'ADN du gène VA cloné, dans un système de transcription in vitro, impliquant une association ADN, ARN-VA, protéine La. Ils ont donc considéré que la protéine La était un facteur de transcription de l'ARN polymérase III. De façon analogue Gottesfeld *et coll.* [29] ont montré que les anticorps anti-La inhibaient la transcription in vitro des gènes 5S, tRNA^{met} et VA₁. Cette inhibition peut être levée par l'addition d'une protéine de 64 K daltons présente sur la RNP-La, différente de l'antigène principal qui est une protéine de 50 K daltons. Il faut noter enfin qu'un rôle dans la synthèse des protéines a été proposé pour VA₁ [30].

Derniers progrès biochimiques

Il apparaît désormais de façon évidente que l'éclairage apporté par les techniques biochimiques sur la caractérisation des anticorps anti-ENA vont être dans les années à venir source de progrès diagnostique considérables. Les deux approches que sont la caractérisation des snRNA précipités et les protéines reconnues en « immunoblot » ont déjà été utilisées par quelques laboratoires avec des résultats très prometteurs. L'équipe de J. Steitz [9] a déjà pu démontrer l'association fréquente d'anti-RNP et d'anti-Sm dans le lupus érythémateux disséminé (LED) par un simple test de dilution des sérums à tester. En effet, dans le cas où un sérum contient un

mélange d'anti-RNP et d'anti-Sm, précipitant comme l'anti-Sm pour les snRNA U₁, U₂, U₄, U₅, U₆, il est possible de trouver une dilution à laquelle seul l'anti-RNP garde son activité et ne précipite donc que le snRNA U₁.

La précipitation des ARN EBER I et II ou des ARN VA I et VA II pourrait constituer un test très sensible de détection des anticorps anti-La (SS-B); de même, la caractérisation des snRNP de la série Y comme test de détection pour les anticorps anti-Ro (SS-A).

Plus prometteuse encore pourrait être la technique d'« immunoblot » qui permet de caractériser la réaction sérique vis-à-vis d'un ensemble de protéines nucléaires séparées en fonction de leur poids moléculaire. Les premiers résultats publiés par l'équipe de Steitz [9] montrent en effet qu'il est possible de caractériser la spécificité RNP par une réaction constante et forte sur des protéines 33 K, 22 K et plus faible sur un doublet 26-27 K, une protéine 68 K étant marquée nettement seulement chez certains malades, pas chez d'autres. Ceci a été confirmé dans un travail non encore publié de notre laboratoire.

Cette approche s'avère être un excellent outil lorsque la faiblesse de la réaction en double immunodiffusion ne permet pas de mettre en évidence l'identité avec un sérum de référence. A l'opposé, la spécificité Sm apparaît comme étant liée à la reconnaissance des protéines 26 K - 27 K (fortement reconnues cette fois) et surtout 13 K. Dans notre expérience personnelle, une excellente corrélation clinique apparaît alors puisque tous les sérums testés reconnaissant la 13 K provenaient de patients atteints de LED. Comme dans le travail rapporté par Peterson *et coll.* [9], certains de ces sérums n'avaient donné aucune réaction en double immunodiffusion ce qui indique que l'utilisation de l'« immunoblot » permettra de détecter un nombre plus important de malades avec anticorps anti-ENA. En comparant avec un sérum de référence, il est possible de proposer un test semi-quantitatif par dilution qui porterait simultanément sur toutes les spécificités caractérisées. Récemment, Habet *et*

coll. [31] ont proposé une méthode quantitative utilisant « l'immunoblotting ». Cette méthode est 500 fois plus sensible que la double immunodiffusion. On attend aussi beaucoup des anticorps monoclonaux qui pourront permettre le dosage par compétition des antigènes (*Radioimmunoessais*).

Un gros travail de biologie médicale s'ouvre à présent; nul doute qu'il constituera un progrès décisif dans le diagnostic, la compréhension et la surveillance des connectivites autoimmunes. Le passage en routine pour l'exploration des sérums par « immunoblot » a d'ailleurs déjà débuté dans notre laboratoire (CTS Montpellier) mais un recul clinique est encore nécessaire pour en évaluer l'intérêt définitif.

Étiologie des connectivites

La théorie virale de l'origine des maladies autoimmunes n'est pas nouvelle, mais sa démonstration reste difficile. Nous noterons les faits qui semblent impliquer le rôle de certains virus transformants dans les connectivites.

Le premier argument est apporté par la présence d'ARN viraux dans les antigènes La qui sont produits en quantité plus importante par les cellules transformées par EBV que par les cellules non transformées. On pourrait donc supposer qu'une augmentation de la production de ces antigènes aboutirait, peut-être, via leur libération par lyse cellulaire, à l'immunisation des sujets infectés et serait donc à l'origine des Goujerot-Sjogren à anti-La. La même hypothèse pourrait être appliquée aux connectivites caractérisées par les anti-RNP et anti-Sm (LED et CM) et expliquer les résultats de Lindgren *et coll.* [32] qui viennent de montrer que les gènes pour les petits ARN U₁ et U₂ sont précisément ceux qui sont activés par le virus transformant Adeno 12. La production d'un excès d'antigènes pourrait initier la maladie. De même, l'infection par un virus entraîne une augmentation de la synthèse des tRNA et pourrait expliquer l'origine des anti-Jol suggérée par Rosa *et coll.* [19].

Une autre hypothèse expliquerait

l'origine virale de certaines connectivites. Il a été montré que des anticorps monoclonaux anti-ADN peuvent reconnaître des protéines en raison de la similitude des épitopes, quoique les molécules soient très différentes. De la même manière, on pourrait supposer que certains virus présentent des épitopes très proches de ceux des RNP et que les anticorps antiviraux reconnaîtraient les RNP. De fait, M. Rucheton *et coll.* (manuscrit soumis) viennent de démontrer l'apparition d'un taux anormal d'anticorps contre les protéines du rétrovirus MSV-MLV codée par le gène Gag et leur précurseur dans certaines connectivites mixtes. Ces deux types d'hypothèse ne sont pas contradictoires mais pourraient au contraire expliquer la présence de plusieurs antigènes différents chez le même patient.

Ainsi, associée à d'autres facteurs, tel le déséquilibre du système immunitaire, l'immunisation contre des ribonucléoprotéines induites par l'infection virale ou contenant des séquences propres au virus, pourrait jouer un rôle déterminant dans le déclenchement des maladies autoimmunes et leur imprimer certaines caractéristiques symptomatiques ■

Remerciements

Nous remercions S. Camalon, C. Bernié et B. Jory pour leur assistance technique durant l'élaboration du manuscrit.

GLOSSAIRE

ANA : anticorps antinucléaire.

LED : lupus érythémateux disséminé.

ENA : « extractable nuclear antigens » : antigènes nucléaires solubles.

RNP : ribonucléoprotéine.

snRNP : « small nuclear RNP », particule ribonucléoprotéique contenant un petit ARN nucléaire de la série U.

HnRNP : « heterogeneous nuclear RNP », structure ribonucléoprotéique contenant l'ARN pré-messager (pré-mRNA).

pré-mRNA : précurseur nucléaire de l'ARN messenger.

snRNA : « small nuclear RNA », petit ARN nucléaire de la série U.

EBV : virus d'Épstein-Barr.

CM : connectivite mixte.

GS : syndrome de Goujerot-Sjogren.

PR : polyarthrite rhumatoïde.

Matrice nucléaire : il s'agit du squelette nucléaire constitué de protéines fibrillaires de structure.

ARN polymérase III : il existe chez les eucaryotes 3 ARN polymérases correspondant aux numéros I (transcription des ARN ribosomiaux), II (transcription des ARN messagers) et III (transcription des petits ARN nucléaires, de séquences répétitives et des ARN de transfert).

Summary

Among the autoimmune disorders, a number of connective tissue diseases are characterized by autoantibodies directed against nuclear RNP containing small RNA. Today the nosology of these diseases is, at least partially, related to the nature of the antigenic RNP involved. We present and discuss these relations. Then, we review the recent works on the structure and the function of the nuclear RNP recognized by these autoantibodies. They are all involved in fundamental functions of the cell like splicing, polyadenylation of messenger RNA or in RNA polymerase III directed transcription. The recent knowledge obtained on the structure of RNP allows development of new methods that could be used to diagnose the autoimmune diseases (i. e. quantitative immunoblotting or monoclonal antibodies). Based on recent results we propose a viral origin of connective tissue diseases.