

Zusammenfassung

Ein charakteristisches Merkmal von rheumatischen Autoimmunerkrankungen wie dem Systemischen Lupus Erythematoses (SLE), der gemischten Kollagenerkrankung (Mixed Connective Tissue Diseases, MCTD) oder der Rheumatoiden Arthritis (RA) ist das Vorhandensein von Autoantikörpern gegen zelluläre Bestandteile. Einige Autoantikörper kommen interessanterweise spezifisch bei diesen Erkrankungen vor und könnten zukünftig als wertvolle diagnostische Marker dienen. Außerdem könnten diese Antigene bei der Aufklärung der Pathomechanismen der Erkrankungen von Bedeutung sein, zumal es sich bei den Epitopen der Antikörper häufig um die funktionellen Domänen dieser Moleküle handelt.

Im Rahmen dieser Arbeit konnte erstmals ein neues Autoantigen, das heterogene Ribonukleoprotein A3 (hnRNPA3) aus dem Extrakt von HeLa-Zellen identifiziert werden. Autoantikörper gegen spliceosomale Ribonukleoproteine, wie die hnRNPs, sind typisch für einige Erkrankungen aus dem rheumatischen Formenkreis. Das am besten charakterisierte unter den rund 30 als Autoantigenen bekannten hnRNPs ist das hnRNPA2, besser bekannt als RA33.

Im ELISA reagierten 20-30% der RA-, SLE- und MCTD-Patienten mit dem Protein, aber keine gesunden Kontrollen und keine Patienten mit Osteoarthritis. Bei dem von den Serum-Antikörpern erkannten Epitop handelt es sich um die funktionellen RNA-bindenden Domänen (RBD), in erster Linie um die RBD1. Gemäß den immunhistologischen Daten ist A3 vorwiegend im Kern lokalisiert. Es besitzt aber auch eine Sequenz, die große Homologien zur M9-Transportsequenz aufweist, die den Transport zwischen Kern und Zytoplasma gewährleistet. Die histologischen Färbungen wie auch die Gewebelots zeigten, dass A3 in den meisten Geweben, allerdings in unterschiedlichen Varianten, exprimiert wird. In Gewebeschnitten von Patienten mit Lungenkrebs sowie in entzündlichen Synovialmembranen von RA-Patienten konnte eine stark erhöhte Expression von A3 nachgewiesen werden.

Als ein weiteres Autoantigen wurde das zur Hitzeschockprotein-Familie gehörende Protein BiP (heavy chain binding protein) untersucht.

Die ursprünglich beschriebene Sensitivität von 64% gegen BiP aus HeLa-Zellen aus dem 1D-Immunoblot, konnte nach 2D-elektrophoretischer Auftrennung nicht bestätigt werden, da sich in der als BiP identifizierten Bande noch andere Antigene befanden. Gegen BiP aus Kaninchenleber hatten noch ca. 30% der RA-Patienten und gegen

humanes, rekombinant in Bakterien hergestelltes, BiP nur noch 20 % der RA-Patienten Antikörper. Die Kartierung des Antikörperepitopes zeigte, dass die meisten Seren das Fragment 1-509 erkannten. Dieses Fragment weist jedoch große Homologien zu anderen Hitzeschockproteinen auf, so dass Kreuzreaktivitäten nicht ausgeschlossen werden können.

Die Ergebnisse zeigen, dass Antikörper gegen A3 und BiP nicht als alleinige Parameter für die Diagnostik in Frage kommen, jedoch als komplementäre Marker bedeutsam sein können. Bislang gibt es für die RA keine zu 100% spezifischen Antigene, und selbst hoch-spezifische Marker wie gegen citrullinierte Proteine gerichtete Antikörper und insbesondere Rheumafaktoren treten bei anderen Erkrankungen sowie bei gesunden Spendern auf und lassen noch keine eindeutige Auskunft über die Klinik und Prognose zu.

Derzeit befinden sich vielmehr auf Teststreifen basierende Analysemethoden in der Entwicklung, deren Ziel es ist, eine Reihe von Antigenen oder Autoantigenen gemeinsam zu testen. Die serologische Diagnose soll dann anhand eines entsprechenden Musters an Antikörpern und der Gesamtintensität der Serumreaktivität erfolgen. Für ein solches Diagnoseverfahren wird auch A3 als Autoantigen zum Einsatz kommen.