

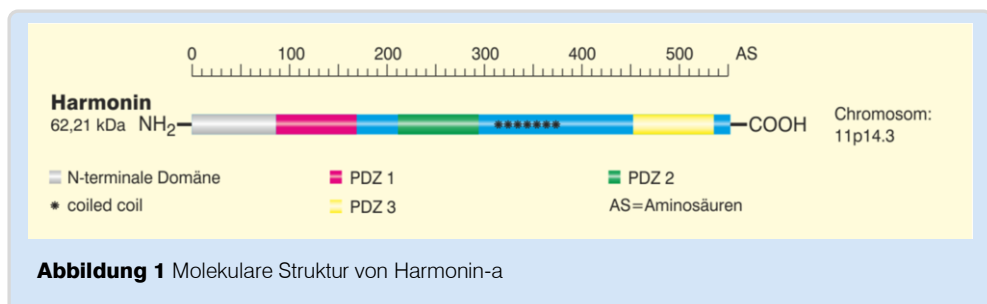


Harmonin-Autoantikörper (AIE-75)

Akronym	AIE-75 (autoimmune enteropathy related antigen)
Synonyma	Antigen NY-CO-38/NY-CO-37 (colon carcinoma antigen), Autoimmune enteropathy-related antigen AIE-75, Protein PDZ-73, Renal carcinoma antigen NY-REN-3, Usher syndrome type-1C protein
Gen	<i>USH1C, AIE75</i>
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ IPEX: Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-gekoppeltes Syndrom.▶ Autoimmune Enteropathie
Siehe auch	<ul style="list-style-type: none">▶ Autoantikörper bei Erkrankungen des Dünndarms▶ Villin-Autoantikörper▶ Enterozyten-Autoantikörper

Antigen

Harmonin, ein ubiquitär exprimiertes, mit Zelladhäsionsmolekülen interagierendes Gerüstprotein, wurde ursprünglich als Autoimmun-Antigen bei Patienten mit Colonkarzinomen und bei Kindern mit X-Chromosom-gekoppelter Autoimmun-Enteropathie (AIE; Kobayashi et al. 1998, 1999) identifiziert und als „autoimmune enteropathy related 75 kDa antigen“ beschrieben (Abbildung 1). Das M_r 62,1 kDa große, humane Harmonin-a mit einer elektrophoretischen Mobilität von 75 kDa wird von dem *USH1C* [*AIE75*] -Gen auf Chromosom 11p14.3 codiert. Mutationen dieses Gens können eine der zahlreichen Formen des Usher-Syndroms auslösen, einer durch verschiedene Mutationen auch auf anderen Genen hervorgerufenen Kombination von Retinitis pigmentosa und Symptomen der Taubheit (hereditäre Blind-Taubheit).



Harmonin-a enthält drei PDZ-Domänen. Es handelt sich um etwa 90 Aminosäuren umfassende Domänen, die mit den C-Termini anderer Proteine interagieren können (PDZ wurde von den Proteinen PSD-95/SAP90, Dlg und ZO-1 abgeleitet; Kennedy 1995). Homologien bestehen zu der PDZ-3-Domäne des postsynaptic dense protein 95 (PSD-95), einem Synapsen-Protein, das bei der Organisation von K⁺-Kanälen vom Shaker-Typ in Synapsen beteiligt ist sowie zu dem Colon-Karzinom-Antigen NY-CO38 (beide Proteine werden durch das gleiche Gen codiert). Bedingt durch alternatives Spleißen kommt Harmonin in mehreren Isoformen (a, b und c) vor, von denen die Isoformen a und b je drei PDZ-Domänen besitzen. Die Isoformen werden gewebespezifisch exprimiert. Harmonin-a ist die im Gastrointestinaltrakt prädominante Isoform.

Immunhistochemisch lässt sich Harmonin-a in den Enterozyten nachweisen, wobei die apikalen Bezirke der Epithelien wesentlich stärker angefärbt werden als die basalen. Keine Färbung zeigen die Epithelien der unteren Kryptenhälften. Im Colon findet sich das Antigen ebenfalls an der luminalen Seite der Epithelien der oberen Kryptenhälften, in der Niere liegt es in den Membranen der proximalen Tubulusepithelien. Keine Reaktion zeigen die Glomeruli, die distalen Tubuli oder die peritubulären Kapillaren.



Harmonin-Autoantikörper (AIE-75)

Ein hervorstechendes Kennzeichen der ausdifferenzierten Enterozyten ist der lumenwärts gerichtete Bürstensaum, ein dichter Saum von Mikrovilli, hexagonalen Membranausstülpungen mit zentralem Actin-Skelett (bis zu über 1.000 Mikrovilli pro Zelle). Enterozyten, und damit auch die Ausbildung des Bürstensaums, unterliegen einer lebenslangen repetitiven Regeneration. Während ihrer Differenzierung entlang der Krypten-Zotten-Achse ist die Expression von Zytoskelett-Genen (Actin, Villin, Espin) verstärkt. Harmonin-a interagiert mit seiner ersten PDZ-Domäne mit den Protocadherinen MLPCDH (mucin-like Protocadherin) und PCDH24 (Protocadherin 24) und spielt somit eine wichtige Rolle beim Aufbau der Mikrovilli. Die Bindungsdomäne von Myosin-7B (Myo7B) interagiert mit der zweiten PDZ-Domäne von Harmonin-a, wodurch Protocadherine mit den zentralen Actin-Fasern der Mikrovilli verbunden werden (McConnell et al. 2011; Crawley et al. 2014).

Vorkommen

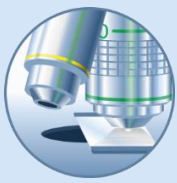
Antikörper gegen Harmonin-a (anti-AIE-75) wurden erstmals bei Kindern mit autoimmuner Enteropathie, einer mit protrahierten Diarrhoen einhergehenden Erkrankung, ggf. mit Tubulonephropathie, beschrieben (Kobayashi et al. 1999). In hohem Prozentsatz (> 90 %) fanden sie sich bei Patienten mit IPEX-Syndrom (de Serre et al. 2009; Kobayashi et al. 2011; Lampasona et al. 2014; Chida et al. 2015) und bei einem kleinen Anteil von Patienten mit Colon- und Nierenkarzinomen (Scanlan et al. 1998). IPEX ist eine monogene autoimmune Enteropathie, die mit Diabetes mellitus Typ1 und Ekzemen einhergeht. Sie wird durch Mutationen im FOXP3-Gen ausgelöst, die ausgeprägte Störungen der regulatorischen T-Zellen (Treg) verursachen und daher die Entstehung von Autoantikörpern begünstigen können. Bei Patienten mit IPEX-ähnlichen Symptomen wie primärer Immundefizienz (PID), Diabetes mellitus Typ1, Zöliakie oder Gesunden (Lampasona et al. 2014) ließen sie sich nicht nachweisen. Klinische und phänotypische Besonderheiten waren nicht mit der Anwesenheit von Harmonin-a-Antikörpern assoziiert.

Tabelle 1 Prävalenzen von Antikörpern Harmonin-a (anti-AIE-75)

Krankheitsbilder	N	% Methode	Autoren
IPEX-Syndrom*	7	71 RIP	Chida et al. 2015
	5	100 RIP	Kobayashi et al. 2011
	12	92 RIP	Patey-Mariaud de Serre 2009
	13	92 LIP	Lampasona et al. 2013
autoimmune Enteropathie (X-geb.)	4	75 IB	Kobayashi et al. 1999
APECED**	31	33 ELISA	Kluger et al. 2015
	31	29 Bürstensaum-IIFT	Kluger et al. 2015
	7	0 RIP	Chida et al. 2015
Colonkarzinom	29	17	Scanlan et al. 1998
Nierenkarzinom	13	23	Scanlan et al. 1998

* Immundysregulation, Polyendokrinopathie, Enteropathie, X-gebundenes Syndrom.
** Autoimmune Polyendokrinopathie, Candidiasis, Ektodermale Dysplasie

Antikörper gegen Harmonin-a (anti-AIE-75) werden als spezifische Marker des IPEX-Syndroms angesehen (Chida et al. 2015), was jedoch von anderer Seite nicht bestätigt werden konnte (Kluger et al. 2015), da sie auch bei Patienten mit autoimmuner Polyendokrinopathie, Candidiasis, ektodermaler Dysplasie (APECED) nachgewiesen wurden (Tabelle 1). Die Ursache der Autoantikörperbildung ist ebenso unbekannt, wie deren pathogene Bedeutung.



Harmonin-Autoantikörper (AIE-75)

Nachweismethoden Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT) auf Kryostat- oder Paraffin- (Kluger et al. 2015) -Schnitten von Duodenum (Mensch, Affe). Der positive Nachweis von Antikörpern gegen Enterozyten in Jejunum und Colon mittels IIFT ist hinweisend, muss aber durch die unten angeführten spezifischen Nachweisverfahren ergänzt werden. Offensichtlich reagieren die bei Patienten mit autoimmuner Enteropathie auftretenden Autoantikörper nicht nur mit Harmonin-a, was die unterschiedlichen immunhistochemischen Reaktionen an Enterozyten vermuten lassen.

Immunpräzipitation mit *in vitro* transkribiertem und translatiertem rekombinantem ³⁵S-Methionin-markiertem (RIP; Kobayashi et al. 1999, Patey-Mariaud de Serre 2009) oder Lumineszenz-markiertem Antigen (Renilla-Luciferase in pTnT-Plasmid, Lumineszenz-Immunopräzipitation, LIP; Lampasona et al. 2014). Immunoblot unter Verwendung rekombinanter Antigene. Western blot mit Gewebeextrakten (Kobayashi et al. 1998). ELISA (Kluger et al. 2015) mit einem kommerziellen rekombinanten USH1C-Protein mit GST-Tag.

Literatur

Chida N, Kobayashi I, Takezaki S, Ueki M, Yamazaki Y, Garelli S, Scarpa R, Horikawa R, Yamada M, Bettlerle C, Notarangelo LD, Yawaka Y, Ariga T: Disease specificity of anti-tryptophan hydroxylase-1 and anti-AIE-75 autoantibodies in APECED and IPEX syndrome. *Clin Immunol* (2015); 156(1): 36 - 42 (PMID: [25463430](#)).

Crawley SW, Shifrin DA Jr, Grega-Larson NE, McConnell RE, Benesh AE, Mao S, Zheng Y, Zheng QY, Nam KT, Millis BA, Kachar B, Tyska MJ: Intestinal brush border assembly driven by protocadherin-based inter-microvillar adhesion. *Cell* (2014); 157(2): 433 - 446 (PMID: [24725409](#)).

Kennedy MB: Origin of PDZ (DHR, GLGF) domains. *Trends Biochem Sci* (1995); 20(9): 350 (PMID: [7482701](#)).

Kluger N, Jokinen M, Lintulahti A, Krohn K, Ranki A: Gastrointestinal immunity against tryptophan hydroxylase-1, aromatic L-amino-acid decarboxylase, AIE-75, villin and Paneth cells in APECED. *Clin Immunol* (2015); 158(2): 212 - 220 (PMID: [25805658](#)).

Kobayashi I, Imamura K, Yamada M, Okano M, Yara A, Ikema S, Ishikawa N: A 75-kD autoantigen recognized by sera from patients with X-linked autoimmune enteropathy associated with nephropathy. *Clin Exp Immunol* (1998); 111(3): 527 - 531 (PMID: [9528893](#)).

Kobayashi I, Imamura K, Kubota M, Ishikawa S, Yamada M, Tonoki H, Okano M, Storch WB, Moriuchi T, Sakiyama Y, Kobayashi K: Identification of an autoimmune enteropathy-related 75-kilodalton antigen. *Gastroenterology* (1999); 117(4): 823 - 830 (PMID: [10500064](#)).

Kobayashi I, Kubota M, Yamada M, Tanaka H, Itoh S, Sasahara Y, Whitesell L, Ariga T: Autoantibodies to villin occur frequently in IPEX, a severe immune dysregulation, syndrome caused by mutation of FOXP3. *Clin Immunol* (2011); 141(1): 83 - 89 (PMID: [21741320](#)).

Lampasona V, Passerini L, Barzaghi F, Lombardoni C, Bazzigaluppi E, Brigatti C, Bacchetta R, Bosi E: Autoantibodies to harmonin and villin are diagnostic markers in children with IPEX syndrome. *PLoS One* (2013); 8(11): e78664 (PMID: [24250806](#)).

McConnell RE, Benesh AE, Mao S, Tabb DL, Tyska MJ: Proteomic analysis of the enterocyte brush border. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* (2011); 300(5): G914 - 926 (PMID: [21330445](#)).

Patey-Mariaud de Serre N, Canioni D, Ganousse S, Rieux-Laucat F, Goulet O, Ruemmele F, Brousse N: Digestive histopathological presentation of IPEX syndrome. *Mod Pathol* (2009); 22(1): 95 - 102 (PMID: [18820676](#)).

Scanlan MJ, Chen YT, Williamson B, Gure AO, Stockert E, Gordan JD, Türeci O, Sahin U, Pfreundschuh M, Old LJ: Characterization of human colon cancer antigens recognized by autologous antibodies. *Int J Cancer* (1998); 76(5): 652 - 658 (PMID: [9610721](#)).