



Asialoglykoproteinrezeptor-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Autoimmune Hepatitis. Beurteilung der Entzündungsaktivität.
- ▶ Surrogatstest bei Verdacht auf autoimmune Hepatitis, auch bei negativer Virusserologie.
- ▶ Therapieüberwachung.
- ▶ Verdacht auf Übergang in chronische Hepatitis nach Virushepatitiden.

Siehe auch

- ▶ [Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber](#)

Immunpathologie

Der Asialoglykoproteinrezeptor (ASGP-R) ist ein leberspezifischer Membranrezeptor. Er vermittelt die Endozytose von desialisierten Glykoproteinen mit terminalen Galaktose- oder N-Acetylgalaktosamin-Resten. Der humane ASGP-R ist ein Heterooligomer (2 : 2 Heterotetramere), das aus zwei homologen Untereinheiten, einer H1-Untereinheit (M_r 33,0 kDa; Chromosom 17p13.2) und einer H2-Untereinheit (M_r 35,1 kDa; Chromosom 17p13.1) aufgebaut ist. Von der H2-Untereinheit existieren mehrere Spleißvarianten (H2a, H2b und H2c), die sich in kurzen Aminosäuresequenzabschnitten unterscheiden. Die H2a-Untereinheit wird nicht in die Membran eingebaut, da die Ektodomäne abgespalten und sezerniert wird. Die H1-Untereinheit ist ein Typ II Transmembranprotein mit einer einzelnen Transmembrandomäne, einem 40 Aminosäuren (aa) großen intrazytoplasmatischen N-Terminus, einem extrazellulären Stiel und einer etwa 130 aa großen C-terminalen Erkennungsdomäne für Kohlenhydrate. H1 trägt einen, H2 zwei Palmitinsäure-Reste.

Nach Bindung der Asialoglykoproteine an den Rezeptor wird der Glykoprotein-Rezeptorkomplex durch Endozytose in die Zelle eingeschleust, der Rezeptor in den Endosomen von dem Liganden getrennt und in die Membran zurückverlagert. Die Glykoproteine werden in den Lysosomen verstoffwechselt. Die immunreaktiven Epitope des ASGP-R sind noch nicht eindeutig charakterisiert. Es handelt sich nach bisherigen Erkenntnissen um Konformationsepitope, die nur von einem intakten oligomeren Rezeptor ausgebildet werden und nicht von den einzelnen Rezeptor-Untereinheiten. Die menschlichen Autoantikörper gegen den ASGP-R reagieren auch mit ASGP-R-Präparationen aus Ratten- und Kaninchenleber. Die zwischen den Spezies bestehende Homologie der ASGP-R beträgt etwa 80 %.

Eine gereinigte Lebermembranfraktion, die als leberspezifisches Protein (LSP) bezeichnet wurde und ebenfalls den Asialoglykoproteinrezeptor enthält, konnte eine der Autoimmunhepatitis ähnliche Leberschädigung beim Kaninchen auslösen, sodass die immunologische Reaktion gegen den ASGP-R als einer der Pathomechanismen angesehen wird, die für die Entstehung der Autoimmunhepatitis mit verantwortlich sind. Der ASGP-R wird bevorzugt auf den Membranen der periportalen Hepatozyten exprimiert, einem Gebiet, in dem auch die charakteristischen Piecemeal-Nekrosen als Marker eines ausgeprägten aktiven Entzündungsprozesses bei Patienten mit Autoimmunhepatitis anzutreffen sind. Wenn man von der Annahme ausgeht, dass das Ziel des Autoimmunprozesses in der Leber sowohl leberspezifisch als auch für die Immunreaktionen (Antikörper bzw. immunkompetente Zellen) erreichbar sein muss, erfüllt der leberspezifische ASGP-R auf den Hepatozytenmembranen diese Forderung. Die Antikörperkonzentration korreliert mit der entzündlichen Aktivität der Hepatitis, sie fällt nach einer erfolgreichen immunsuppressiven Therapie wieder ab.

Vorkommen

Autoimmune Hepatitis (bis 88 %), autoimmune Hepatitis Typ I (75 %), Typ II (40 %), primär biliäre Zirrhose (14 - 50 %), chronische HBV-Infektion in Abhängigkeit von der Entzündungsaktivität bis 70 %, chronische HDV-Infektion (80 %), akute Virushepatitis (11 - 14 %), HCV-Infektion (14 - 20 %), alkoholtoxischer Leberschaden (8 %), Schistosomiasis (27 %), andere Autoimmunerkrankungen (5 %). Die Häufigkeit der Antikörper und deren Titerhöhe korreliert mit der Aktivität des Entzündungsprozesses. Interkurrierende Infektionen mit anderen Viren (EBV) können einen Anstieg der Antikörpertiter herbeiführen. Die Entstehung einer Autoimmunhepati-



Asialoglykoproteinrezeptor-Autoantikörper



tis mit Antikörpern gegen den ASGP-R wurde nach Hepatitis A-Infektion beschrieben. Bei der experimentellen Woodchuck-Hepatitis finden sich ASGP-R-Antikörper bei 89 % der infizierten Tiere.