



## Augenmuskel-Autoantikörper

<b>Testparameter</b>	anti-1D (Leiomodin, p64) anti-G2s anti-Fp (Succinatdehydrogenase, p64) anti-Sarcolumenin-Autoantikörper anti-Calsequestrin-Autoantikörper (p63)
<b>Siehe auch</b>	► <a href="#">Autoantikörper bei Erkrankungen des Auges</a>
<b>Indikationen</b>	Vorwiegend wissenschaftliche Fragestellungen, die Antikörper sind nicht Augenmuskel-spezifisch. Ihre diagnostische und prognostische Relevanz ist nicht gesichert.
<b>Immunpathologie</b>	<p>Die kausale Pathogenese der endokrinen Ophthalmopathie (EO, Thyroidea-assoziierte Ophthalmopathie, TAO) ist bisher nur unzulänglich bekannt. Die mögliche Bedeutung von Autoantikörpern bei diesem Krankheitsprozess wird seit den ersten Beschreibungen eines neonatalen Exophthalmus bei Kindern von Müttern mit EO diskutiert. Der neonatale Exophthalmus ist reversibel, seine Dauer entspricht der Halbwertszeit des mütterlichen IgG beim Säugling. Die beobachtete Besserung der Symptome nach Plasmapheresen bei Patienten mit aktiver EO deutet ebenfalls auf eine Beteiligung von Autoantikörpern an der Pathogenese des Krankheitsbildes hin. Es wurden mehrfach Assoziationen der EO mit Autoantikörpern gegen Augenmuskeln und Orbita-Antigenen beschrieben. Antikörper gegen verschiedene Augenmuskel-Antigene wurden mit Elisa, Immunpräzipitation, Westernblot, Antikörper-abhängigem Zytotoxizitätstest und indirektem Immunfluoreszenztest nachgewiesen. Seren von Patienten mit EO stimulierten die Proliferation kultivierter extraokulärer Myoblasten stärker als Seren von gesunden Personen oder von Patienten mit Morbus Basedow. Andere Untersucher stellten aber die Existenz spezifischer Autoantikörper gegen Augenmuskel-Antigene und deren Beteiligung an der Pathogenese der endokrinen Orbitopathie immer wieder in Frage. Die Ergebnisse waren wegen der Verwendung von unterschiedlichen Antigenen aus verschiedenen Spezies schlecht reproduzierbar. Kreuzreaktionen der Antigene mit extraorbitalen Geweben und nicht zuletzt die Anwesenheit der Antikörper auch bei anderen Erkrankungen und bei gesunden Personen ließen berechnete Zweifel an ihrer Spezifität und Pathogenität und damit auch an ihrer diagnostischen Relevanz aufkommen.</p> <p>Mit den heute zur Verfügung stehenden molekularbiologischen und molekulargenetischen Methoden gelingt es besser und schneller, potentielle Zielantigene von Autoantikörpern zu charakterisieren, ihre pathogene Bedeutung abzuschätzen und experimentell zu hinterfragen. Trotz dieser Fortschritte im experimentellen Bereich ist es bisher jedoch nicht gelungen, spezifische Autoantikörper und Zielantigene im Bereich der extraokulären Augenmuskeln und des orbitalen Bindegewebes zu definieren. Von den in den letzten Jahren beschriebenen Antigenen haben Membranproteine (meistens aus Augenmuskeln von Schweinen isoliert) im Molekulargewichtsbereich von 64 kDa als mögliche Auslöser der Autoimmunpathogenese eine vermehrte Beachtung erfahren. Antikörper gegen das als Augenmuskel-spezifisch angesehene 64 kDa-Antigen wurden bei 75 % der Patienten mit frischer aktiver EO, bei der Mehrzahl der Patienten mit Augenmuskel-Myopathien, bei Hashimoto-Thyroiditis (11 %) und bei Gesunden (9 %) angetroffen.</p> <p>Es wurde vermutet, dass das 64 kDa-Antigen sowie auch weitere Antigene Bruchstücke eines 200 kDa großen Proteins darstellen, das bei der für die Auftrennung mittels SDS-PAGE durchgeführten Mercaptoethanolbehandlung in Fragmente von 55 kDa, 64 kDa, 75 kDa und 95 kDa reduziert wird. Das 64 kDa-Antigen wurde auch in der Schilddrüse und anfänglich im orbitalen Bindegewebe entdeckt. Molekulargenetische Analysen ergaben, dass sich die mit einem 64</p>



## Augenmuskel-Autoantikörper

kDa-Antigen im Westernblot reagierenden Autoantikörper unter anderem gegen die Flavoprotein-Untereinheit der Succinatdehydrogenase mit einer 67 kDa entsprechenden elektrophoretischen Mobilität sowie gegen das 63 kDa große Calsequestrin und ein 63 kDa großes, mit D1 bezeichnetes Protein, richteten. Das 55 kDa-Antigen wurde partiell sequenziert und mit G2s-Protein bezeichnet. In Membranextrakten von Augenmuskeln wurde das 160 kDa große Sarkolumenin als weiteres Antigen identifiziert.

### Succinatdehydrogenase

Die Succinatdehydrogenase (EC 1.3.5.1) besteht aus einer Flavoprotein- (Fp- oder A-) Untereinheit (M<sub>r</sub> 72,7 kDa; Chromosom 5p15.33) und einer kleineren B-Untereinheit (M<sub>r</sub> 17,1 kDa; Chromosom 1p36.13). Sie ist ein integraler Bestandteil der Mitochondrienmembranen und direkt mit der Atmungskette verbunden. Das Enzym katalysiert die Dehydrierung von Succinat zu Fumarat. Die Flavoprotein-Untereinheit enthält den Elektronenakzeptor FAD. Die mit Antikörpern gegen die Fp-Untereinheit assoziierten Krankheitsbilder sind in [Tabelle 1](#) aufgeführt. Das ubiquitäre mitochondriale Antigen ist weder Augenmuskel-spezifisch, noch sind die korrespondierenden Autoantikörper als krankheitsspezifisch anzusehen. Sie besitzen nach den bisher vorliegenden Ergebnissen weder eine diagnostische noch eine pathogenetische Relevanz. Die Prävalenz der Autoantikörper ist auch methodenabhängig. Es bestehen keine Korrelationen zur Dauer der klinischen Symptome.

### Calsequestrin

Calsequestrin (M<sub>r</sub> 44,4 kDa; Chromosom 1q23.2), ein sehr saures Protein, erhöht die Fähigkeit des sarkoplasmatischen Retikulum Ca<sup>2+</sup> zu speichern, da es über 40 Bindungsstellen für Ca<sup>2+</sup> besitzt. Es kommt im Augenmuskel und der Skelettmuskulatur vor. Die Freisetzung von Ca<sup>2+</sup> aus Calsequestrin durch Kalziumkanäle stimuliert die Muskelkontraktion. Antikörper gegen Calsequestrin wurden bei 40 % der Patienten mit aktiver EO nachgewiesen ([Tabelle 1](#)).

### Sarcolumenin

Sarcolumenin, ein 160 kDa großes Glykoprotein in den Lumina des sarkoplasmatischen Retikulum ist ebenfalls ein Ca<sup>2+</sup>-bindendes Protein. Die Sequenz des humanen Sarcolumenin ist noch nicht bekannt. Bei Kaninchen finden sich zwei Isoformen, ein Ca<sup>2+</sup>-bindendes Glykoprotein von 160 kDa und ein zweites Glykoprotein von 53 kDa, das durch alternatives Spleißen entstanden sein könnte. Das berechnete Molekulargewicht des größeren Proteins beträgt 97,2 kDa. Das sehr saure Glykoprotein ist möglicherweise am Ca<sup>2+</sup>-Transport beteiligt. Das Antigen ist ubiquitär im Muskelgewebe vorhanden und nicht Augenmuskel-spezifisch. Antikörper gegen das Sarcolumenin werden bei 40 % der Patienten mit EO gefunden ([Tabelle 1](#)). Angaben über Kontrolluntersuchungen fehlen.

### 1D-Antigen

Das 1D-Antigen zeigt andere physikochemische Eigenschaften als das 64 kDa Protein. D1 (M<sub>r</sub> 63,7 kDa; Chromosom 1q32.1) wird auch als Leiomodin 1 bezeichnet. Es handelt sich um ein Actin-bindendes Zytoskelett-Protein, das in der glatten Gefäßmuskulatur (auch Skelett-, Herzmuskel) vorkommt und zu der Tropomodulin-Familie gehört. Leiomodin ist an der Polymerisierung des Actins beteiligt. Die Krankheitsassoziationen der gegen das 1D-Protein gerichteten Antikörper sind in [Tabelle 1](#) dargestellt. Es bestehen keine Korrelationen zwischen den Antikörpern und dem klinischen Krankheitsbild oder der Anwesenheit von Antikörpern gegen Thyroideaperoxidase und Thyreoglobulin. Das Antigen war nicht in der Lage, T-Zellen von Patienten mit EO zu stimulieren. Es ist nicht Augenmuskel-spezifisch, Antikörper gegen das Antigen lassen sich auch bei anderen Erkrankungen und bei Gesunden nachweisen.

### G2s

Bei der Analyse der im Westernblot reaktiven 55 kDa-Fraktion aus Augenmuskel-Membranen konnten 121 Aminosäuren eines Proteins identifiziert werden, das mit **G2s** bezeichnet wurde. Mit einem G2s-Fusionsprotein als Antigen wurden im Westernblot und Elisa bei den in [Tabelle 1](#) aufgeführten Krankheitsbildern Autoantikörper gefunden. Auch das G2s-Protein ist nicht Augenmuskel-spezifisch, da seine mRNA in Skelett- und Herzmuskel, in der Thyroidea, in Pankreas, Leber und Lungen nachgewiesen wurde. Vergleicht man ferner die publizierten 121 Aminosäuren mit den Datenbanken, zeigt sich, dass G2s mit dem ubiquitär in Geweben ver-

