



Calpastatin-Autoantikörper

Indikationen ▶ Rheumatoide Arthritis. Da nicht krankheitsspezifisch von untergeordneter diagnostischer Bedeutung.

Siehe auch ▶ [Autoantikörper bei rheumatoider Arthritis](#)

Immunpathologie Calpastatin (M_r 76,5 kDa; Chromosom 5q15; 708 Aminosäuren (aa)) ist ein intrazellulärer, spezifischer Inhibitor der nicht-lysosomalen calciumabhängigen Cystein-Proteasen Calpain I (μ -Calpain) und Calpain II (m-Calpain). Die Calpaine (**calc**ium-dependend **p**apain-like proteinase; EC 3.4.22.17), sind heterodimere, calciumabhängige, neutrale Endopeptidasen, die im Zytoplasma aller Körperzellen in unterschiedlicher Menge zusammen mit ihrem Inhibitor Calpastatin exprimiert werden. Neben den drei gut charakterisierten Proteinen μ -Calpain, m-Calpain und Calpastatin umfasst die Familie der Calpain-Proteasen noch über ein Dutzend verwandter Proteine, die bisher meist nur als cDNA identifiziert wurden (Übersicht: Goll et al. 2003).

Calpaine Das heterodimere μ -Calpain (μ = mikromolare Ca^{2+} -Konzentrationen zur Stimulierung notwendig; Calpain I) besteht aus einer großen Untereinheit (M_r 81,89 kDa; 714 aa; Chromosom 11q13) und einer kleinen Untereinheit von etwa 28 kDa. Das ebenfalls heterodimere m-Calpain (m = millimolare Ca^{2+} -Konzentrationen zur Stimulierung notwendig; Calpain II) ist ebenfalls aus einer großen Untereinheit (M_r 79,88 kDa; 699 aa; Chromosom 1q41) und einer kleinen Untereinheit aufgebaut. Die regulatorischen kleinen Untereinheiten von Calpain I und II sind identisch (M_r 28,31 kDa; 268 aa; Chromosom 19q13.12). Die 80 kDa-Untereinheiten enthalten vier (I - IV), die kleinen Untereinheiten zwei Domänen (V und VI). Das auf Domäne II der großen Untereinheiten gelegene enzymatisch aktive Proteasezentrum katalysiert die limitierte Proteolyse zahlreicher zellulärer Proteine (über 100 *in vitro* hydrolysierbare Substrate sind bekannt). Auf diese Weise aktivieren Calpaine zahlreiche Enzyme, wie z. B. die für die Signaltransduktion bei der Zellproliferation- und Differenzierung verantwortliche Proteinkinase C, verändern die Affinitäten von Membranrezeptoren für ihre Liganden, steuern die Interaktionen von Zytoskelettproteinen und beeinflussen dadurch die Motilität, Signaltransduktion, den Vesikeltransport und die strukturelle Integrität in und von Zellen oder beteiligen sich an der Regulierung von Phasenübergängen (G1/S/G2/Mitose) im Zellzyklus (Schollmeyer et al. 1988; Janossy et al. 2004). Man kann davon ausgehen, dass ein derartig funktionell vielfältiges System auch in zahlreiche pathophysiologische Reaktionen von Zellen und Geweben verstrickt ist. Mutationen im *Calpain 10*-Gen sind bei bestimmten Populationen mit einem erhöhten Risiko für einen Diabetes mellitus Typ 2 assoziiert, Störungen der Calciumhomöostase können eine unphysiologische Aktivierung von Calpainen auslösen, die zur pathologischen Hydrolyse von Strukturproteinen führen kann (Katarakt). Entzündungsreaktionen, wie z. B. die experimentelle kollageninduzierte Arthritis lassen sich durch Calpain-Inhibitoren deutlich abschwächen (Cuzzocrea et al. 2000).

Calpastatin Calpastatin, der spezifische endogene Calpain-Inhibitor (Takano und Maki 1999) wird als sog. Muskeltyp (M_r 110 kDa) und in Form eines kürzeren erythrozytären Calpastatin (M_r 70 kDa) exprimiert (siehe Abbildung 1). Das 110 kDa-Calpastatin besitzt vier homologe repetitive Domänen (I-IV) und eine nicht homologe N-terminale L-Domäne (Emori et al. 1987). Die L-Domäne reguliert L-Typ Ca^{2+} -Kanäle (Hao et al. 2000). Jede der Domänen I-IV ist enzymatisch aktiv und zur Inhibition eines Calpain-Moleküls befähigt (Maki et al. 1987; Emori et al. 1988). Sie enthalten drei kurze, konservierte Segmente (Subdomänen A, B, C), die in erster Linie für die Inhibition der Calpaine verantwortlich sind. Die Subdomäne B bindet an die enzymatisch aktive Seite des Calpain (Ma et al. 1993; Takano et al. 1995), die Subdomänen A und C verstärken diese Bindung, indem sie das Calpastatin Ca^{2+} -abhängig an dem Calpain verankern. Während dieses Bindungsprozesses vollziehen sich in dem in nativer Form nur wenig strukturierten Calpastatin Umlagerungen mit Ausbildung von α -Helices, die, da reversibel, die Rückkehr in den Nativzustand ermöglichen und dadurch die Inhibition beenden (Mucsi et al. 2003).



Calpastatin-Autoantikörper

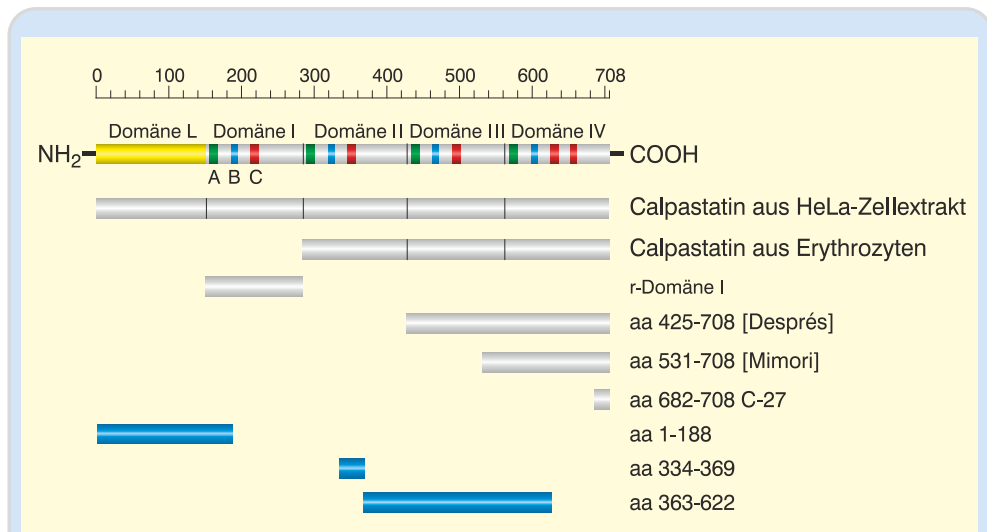


Abbildung 1 Molekularer Aufbau von Calpastatin

Grau: Zum Antikörpernachweis verwendete Antigene

Blau: Epitope reaktiver Seren nach Lackner et al 1998 (vgl. Tabelle)

Autoantikörper

Erste Hinweise auf die Autoantigenität von Calpastatin ergaben sich bei Untersuchungen humaner Testis-Genbibliotheken mit Seren infertiler Frauen. Da hierbei reaktive cDNA-Klone mit Calpastatin-Sequenzmotiven gefunden wurden (Liang et al. 1994; Wang et al. 1994), mussten die untersuchten Seren Antikörper gegen humanes Calpastatin enthalten.

Mit analogen Untersuchungen wurden Calpastatin-Autoantikörper auch bei Patienten mit rheumatoider Arthritis entdeckt (Després et al. 1995; Mimori et al. 1995). Die anfänglich beschriebene hohe Antikörperprävalenz von 57 % (Mimori et al. 1995) und 45,5 % (Després et al. 1995) ließ sich in der Folgezeit (Lackner et al. 1998; Vittecoq et al. 2001) meist nicht mehr bestätigen (siehe Tabelle 1). Mitverantwortlich für die diskrepanten Resultate sind uneinheitliche und nicht standardisierte Testmethoden, bei denen nicht nur verschiedene Nachweisverfahren (Elisa, Westernblot) sondern auch sehr unterschiedliche Antigene wie HeLa-Zellextrakte, Erythrozyten-Calpastatin, rekombinante Calpastatin-Fragmente verschiedener Größen mit unterschiedlichen Fusionsproteinanteilen oder synthetische Peptide eingesetzt wurden. Es zeigte sich ferner, dass auch gesunde Personen in hohem Prozentsatz Antikörper gegen bestimmte Fragmente des Calpastatin-Moleküls besaßen.

Wie aus Tabelle 1 ersichtlich, fanden sich bei Gesunden nahezu ebenso häufig wie bei Patienten mit rheumatoider Arthritis Autoantikörper gegen den N-Terminus (Domäne L, siehe Abbildung 1) und den mittleren Molekülbereich von Calpastatin (Lackner et al. 1998). Ein für die rheumatoide Arthritis spezifisches immundominantes Calpastatin-Epitop ließ sich bisher nicht identifizieren. Mit dem als relativ spezifisch angesehenen (Vittecoq et al. 2001) 27 Aminosäuren großen C-terminalen Fragment (C-27) reagierten Seren von Patienten mit thromboembolischen Erkrankungen, systemischem Lupus erythematodes oder Sjögren-Syndrom ebenso häufig wie die Seren von Patienten mit rheumatoider Arthritis (Lackner et al. 1998; Schlosser et al. 1997).



Calpastatin-Autoantikörper

Tabelle 1 Autoantikörper gegen Calpastatin. Häufigkeiten und Krankheitsassoziationen unter Berücksichtigung der für den Nachweis verwendeten Antigene.

Autoren	Antigene	Methode	Krankheit	[%]
Takada (1998)	HeLa-Zellextrakt	WB	RA	46,0
			SLE	20,0
			SSC	11,0
			PM/DM	13,0
Iwaki-Egawa (2004)	Erythrozyt-Calpastatin	Elisa	RA	82,0
			SLE	5,6
			OC	8,3
Sato (1998)	rec-Domäne I	Elisa	SSC	24,0
Saulot et al. (2002)	rec-Domäne I	Elisa	RA	10,0
			SLE	9,0
			SS	0,0
			Ko	1,0
Matsushita (2005)	rec-Domäne I	Elisa	Ps	20,0
Després (1995)	aa 425 - 708 Fp	WB	RA	45,5
			Ko	4,7
			Ge	0,0
Goldbach-M. (2000)	aa 425 - 708 Fp	Elisa	RA+	33,0
			RA+	28,0
			Ko	37,0
Mimori (1995)	aa 531 - 708 Fp *1	WB	RA	57,0
			SLE	27,0
			SSC	38,0
			PM/DM	24,0
			ÜS	29,0
Lackner (1998)	aa 1 - 188 Fp	WB	RA	42,0
	Ge		30,0	
	aa 334 - 369 Fp	WB	RA	33,3
	Ge		35,0	
	aa 363 - 622 Fp	WB	RA	4,4
Ge	3,8			
aa 682 - 708 [C-27]	WB	RA	6,7	
Ge		3,8		
aa 682 - 708 [C-27]	Elisa	RA	8,9	
			Ge	3,4

*1 40 % der anti-Calpastatin-positiven Seren (N = 15) reagierten mit Epitopen im Bereich aa 495 - 571, 67 % mit Epitopen im Bereich aa 647-673 (Yasuoka et al. 1997).

aa	Aminosäure	Ge	Gesunde	jRA	juvenile rheumatoide Arthritis
Ko	Kontrollen	MB	Morbus Bechterew	OC	Osteochondritis
PM/DM	Poly / Dermatomyositis	Ps	Psoriasis	RA	rheumatoide Arthritis
RA +/-	Rheumafaktor- positive/negative rheumatoide Arthritis	SS	Sjögren Syndrom	ÜS	Überlappungssyndrom
SLE	systemischer Lupus erythematodes	SSC	Systemische Sklerose		
WB	Westernblot.				



Calpastatin-Autoantikörper

Tabelle 1
Fortsetzung

Autoren	Antigene	Methode	Krankheit	[%]
Vittecoq (2001)	aa 682 - 708 [C-27] *2	Elisa	RA	19,5
			jRA	10,3
			SLE	15,5
			SS	18,5
			MB	5,7
			Ge	5,5
Salle (2004)	aa 682 - 708 [C-27]	Elisa	SLE	13,0
Schlosser (1997)	aa 682 - 708 [C-27]	Elisa	Thr	11,3
			Ge	3,2

*2 alle mit C-27 reaktiven Seren reagierten im Elisa auch mit humanem erythrozytärem Calpastatin.

aa	Aminosäure	Ge	Gesunde	jRA	juvenile rheumatoide Arthritis
Ko	Kontrollen	MB	Morbus Bechterew	OC	Osteochondritis
PM/DM	Poly / Dermatomyositis	Ps	Psoriasis	RA	rheumatoide Arthritis
RA+/-	Rheumafaktor- positive/negative rheumatoide Arthritis	SS	Sjögren Syndrom	ÜS	Überlappungssyndrom
SLE	systemischer Lupus erythematoses	SSC	Systemische Sklerose		
WB	Westernblot.				

Isotypen

Unabhängig von der Grunderkrankung gehören Calpastatin-Autoantikörper überwiegend dem Isotyp IgG an. Teilweise sind sie mit IgM-Isotypen vergesellschaftet (< 40 %), IgA-Isotypen sind sehr selten (Takada et al. 1998). Die von Patienten mit rheumatoider Arthritis stammenden Antikörper gegen das C-27-Peptid zeigten den komplementaktivierenden Isotyp IgG₃ und trugen ausschließlich Leichtketten vom Typ λ (Vittecoq et al. 2001), was auf eine antigenstimulierte Antikörpersynthese mit selektiver Vermehrung der diese Antikörper bildenden B-Zellen hinweist.

Die Ursachen der Autoantikörper-Bildung sind unbekannt. Calpastatin kann im Verlaufe von Entzündungsprozessen durch Zellschädigung und Apoptose, möglicherweise auch unter physiologischen Bedingungen, in den extrazellulären Raum freigesetzt werden und dort bei genetisch entsprechend veranlagten Personen die Synthese der Autoantikörper in Gang bringen. Da Calpastatin-Autoantikörper nicht nur bei der rheumatoiden Arthritis sondern auch bei anderen entzündlichen rheumatischen Erkrankungen, bei entzündlichen Dermatosen und Thrombosen auftreten, sind sie vermutlich eine Folge bestimmter Entzündungsprozesse, die sie durch eine Beeinflussung des Calpain-Calpastatin-Systems möglicherweise auch verstärken und unterhalten.

Vorkommen

Außer bei der rheumatoiden Arthritis (6,7 - 82 %) lassen sich Calpastatin-Autoantikörper auch bei systemischer Sklerose (11 - 38 %), systemischem Lupus erythematoses (5, 6 - 27 %), Polymyositis/ Dermatomyositis (24 %), Sjögren Syndrom (0 - 18 %) Überlappungssyndromen (29 %), Osteochondritis (8,3 %), Morbus Bechterew (5,7 %), Psoriasis (23 %; Psoriasis vulgaris 24 %, Psoriasis-Arthritis 25 %, generalisierter pustulöser Psoriasis 17 %) und Gesunden (0 - 35 %) nachweisen. Die Antikörper wurden erstmals bei Frauen mit Fertilitätsstörungen beschrieben.

Eine Korrelation zwischen der Anwesenheit von Calpastatin-Autoantikörpern und dem Krankheitsverlauf bestand weder bei der rheumatoiden Arthritis noch bei den anderen Krankheitsbildern. Bei antikörperpositiven SLE-Patienten wurde in einer Studie häufiger ein sekundäres Sjögren-Syndrom beobachtet (Salle et al. 2004), in einer anderen Studie fanden sich vermehrt Vaskulitiden bei hohen Antikörperkonzentrationen (Vittecoq et al. 2001). Calpastatin-Autoantikörper ließen sich auch bei Rheumafaktor-negativen Patienten nachweisen (Vittecoq et al. 2001).



Calpastatin-Autoantikörper

Pathogenese

Über die pathologische Bedeutung der Calpastatin-Autoantikörper lassen sich derzeit nur Vermutungen anstellen. Calpaine sind in vielfältiger Weise in Entzündungsprozesse involviert. Sie aktivieren neutrophile Granulozyten, fördern die Exozytose enzymhaltiger Granula, die Produktion von Superoxidanionen (Pontremoli et al. 1988) und setzen aus inaktiven Vorstufen aktives Interleukin-1 α (Kobayashi et al. 1990) oder den NF- κ B frei (Groves et al. 1995), der aus dem Proteasom in den Zellkern verlagert wird und dort als Transkriptionsfaktor die Synthese proinflammatorischer Zytokine und die Expression von Adhäsionsmolekülen induzieren kann (Wang und Yuen 1994; Cuzzocrea et al. 2000). Nach Stimulierung mit TNF α synthetisieren kultivierte Chondrozyten Calpain und setzen es in die extrazelluläre Matrix frei. Calpain besitzt Eigenschaften einer Matrixprotease und ist damit in der Lage, Knorpel-Proteoglycane abzubauen und an der Knorpeldestruktion bei der rheumathoiden Arthritis mitzuwirken. Bei der kollageninduzierten Arthritis korreliert die Calpaininduktion mit der Manifestation der Arthritis und der Knorpeldestruktion. Calpaininhibitoren können den Entzündungsprozess deutlich mildern. Bei der menschlichen rheumatoiden Arthritis ist die Konzentration der Calpaine in der Synovialflüssigkeit erhöht (Fukui et al. 1989; Suzuki et al. 1992; Szomor et al. 1995, 1999; Fujimori et al. 1994; Cuzzocrea et al. 2000; Fushimi et al. 2004). Auch in psoriatischen Hautläsionen wird die Calpain II-mRNA vermehrt exprimiert, nicht aber die des Inhibitors Calpastatin (Matsushita et al. 2005). Es wird daher spekuliert, ob nicht auch eine Neutralisierung von Calpastatin durch Autoantikörper zu einer relativen Steigerung der Aktivität von Calpainen führt, welche dann Entzündungsreaktionen und die Proteoglycanase-bedingte Knorpeldestruktionen begünstigen. *In vitro* ließ sich die Inhibitorfunktion von Calpastatin durch menschliche Autoantikörper hemmen (Mimori et al. 1995; Matsushita et al. 2005).

Nachweis

Standardisierte Testverfahren zum Nachweis der Autoantikörper liegen nicht vor, kommerzielle Testkits sind nicht verfügbar.

Literatur

Cuzzocrea S, McDonald MC, Mazzon E, Siriwardena D, Serraino I, Dugo L, Britti D, Mazzullo G, Caputi AP, Thiemermann C: Calpain inhibitor I reduces the development of acute and chronic inflammation. *Am J Pathol* (2000); 157(6): 2.065 - 2.079 (PMID: [11106579](#)).

Després N, Talbot G, Plouffe B, Boire G, Ménard HA: Detection and expression of a cDNA clone that encodes a polypeptide containing two inhibitory domains of human calpastatin and its recognition by rheumatoid arthritis sera. *J Clin Invest* (1995); 95(4): 1.891 - 1.896 (PMID: [7706496](#)).

Emori Y, Kawasaki H, Imajoh S, Imahori K, Suzuki K: Endogenous inhibitor for calcium-dependent cysteine protease contains four internal repeats that could be responsible for its multiple reactive sites. *Proc Natl Acad Sci* (1987); 84(11): 3.590 - 3.594 (PMID: [3035539](#)).

Fukui I, Toyohara H, Ito K, Hamakubo T, Murachi T: Molecular and catalytic characterization of intact heterodimeric and derived monomeric calpains isolated under different conditions from pig polymorphonuclear leukocytes. *Biochemistry* (1988); 27(9): 3.260 - 3.267 (PMID: [2839229](#)).

Fujimori Y, Shimizu K, Suzuki K, Nakagawa Y, Yamamoto S, Yamamuro T: Immunohistochemical demonstration of calcium-dependent cysteine proteinase (calpain) in collagen-induced arthritis in mice. *Z Rheumatol* (1994); 53(2): 72 - 75 (PMID: [8023588](#)).

Fushimi K, Nakashima S, Banno Y, Akaike A, Takigawa M, Shimizu K: Implication of prostaglandin E(2) in TNF-alpha-induced release of m-calpain from HCS-2/8 chondrocytes. Inhibition of m-calpain release by NSAIDs. *Osteoarthritis Cartilage* (2004); 12(11): 895 - 903 (PMID: [15501405](#)).

Goldbach-Mansky R, Lee J, McCoy A, Hoxworth J, Yarboro C, Smolen JS, Steiner G, Rosen A, Zhang C, Ménard HA, Zhou ZJ, Palosuo T, Van Venrooij WJ, Wilder RL, Klippel JH, Schumacher



Calpastatin-Autoantikörper

er HR Jr, El-Gabalawy HS: Rheumatoid arthritis associated autoantibodies in patients with synovitis of recent onset. *Arthritis Res* (2000); 2(3): 236 - 243 (PMID: [11056669](#)).

Goll DE, Thompson VF, Li H, Wei W, Cong J: The calpain system. *Physiol Rev* (2003); 83(3): 731 - 801 (PMID: 12843408).

Hao LY, Kameyama A, Kuroki S, Takano J, Takano E, Maki M, Kameyama M: Calpastatin domain L is involved in the regulation of L-type Ca²⁺ channels in guinea pig cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2000); 279(3): 756 - 761 (PMID: [11162425](#)).

Iwaki-Egawa S, Matsuno H, Yudoh K, Nakazawa F, Miyazaki K, Ochiai A, Hirohata S, Shimizu M, Watanabe Y: High diagnostic value of anticalpastatin autoantibodies in rheumatoid arthritis detected by ELISA using human erythrocyte calpastatin as antigen. *J Rheumatol* (2004); 31(1): 17 - 22 (PMID: [14705213](#)).

Lackner KJ, Schlosser U, Lang B, Schmitz G: Autoantibodies against human calpastatin in rheumatoid arthritis: epitope mapping and analysis of patient sera. *Br J Rheumatol* (1998); 37(11): 1.164 - 1.171 (PMID: [9851263](#)).

Ma H, Yang HQ, Takano E, Lee WJ, Hatanaka M, Maki M: Requirement of different subdomains of calpastatin for calpain inhibition and for binding to calmodulin-like domains. *J Biochem*. 1993 May;113(5):591-9. PubMed PMID: [8340353](#).

Maki M, Takano E, Mori H, Kannagi R, Murachi T, Hatanaka M: Repetitive region of calpastatin is a functional unit of the proteinase inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun*. 1987 Feb 27;143(1):300-8. PubMed PMID: 3030319.

Maki M, Takano E, Mori H, Sato A, Murachi T, Hatanaka M: All four internally repetitive domains of pig calpastatin possess inhibitory activities against calpains I and II. *FEBS Lett* (1987); 223(1): 174 - 180 (PMID: [2822479](#)).

Matsushita Y, Shimada Y, Kawara S, Takehara K, Sato S: Autoantibodies directed against the protease inhibitor calpastatin in psoriasis. *Clin Exp Immunol* (2005); 139(2): 355 - 362 (PMID: [15654835](#)).

Mimori T, Suganuma K, Tanami Y, Nojima T, Matsumura M, Fujii T, Yoshizawa T, Suzuki K, Akizuki M: Autoantibodies to calpastatin (an endogenous inhibitor for calcium-dependent neutral protease, calpain) in systemic rheumatic diseases. *Proc Natl Acad Sci* (1995); 92(16): 7.267 - 7.271 (PMID: [7638179](#)).

Mucsi Z, Hudecz F, Hollósi M, Tompa P, Friedrich P: Binding-induced folding transitions in calpastatin subdomains A and C. *Protein Sci* (2003); 12(10): 2.327 - 2.336 (PMID: [14500891](#)).

Pontremoli S, Melloni E: The role of calpain and protein kinase C in activation of human neutrophils. *Prog Clin Biol Res* (1988); 282: 195 - 208 (PMID: [2853870](#)).

Salle V, Vittecoq O, Jouen-Beades F, Ménard JF, Ducroix JP, Godin M, Le Loët X, Tron F: Autoantibodies recognizing the 27 carboxy-terminal amino acids of calpastatin are associated with secondary Sjögren syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus* (2004); 13(10): 800 - 804 (PMID: [15540513](#)).

Sato S, Hasegawa M, Nagaoka T, Takamatsu Y, Yazawa N, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Autoantibodies against calpastatin in sera from patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* (1998); 25(11): 2.135 - 2.139 (PMID: [9818655](#)).

Saulot V, Vittecoq O, Salle V, Drouot L, Legoedec J, Le Loët X, Godin M, Ducroix JP, Ménard JF, Tron F, Gilbert D: Autoantibodies directed against the amino-terminal domain I of human



Calpastatin-Autoantikörper

calpastatin (ACAST-DI Ab) in connective tissue diseases. High levels of ACAST-DI Ab are associated with vasculitis in lupus. *J Autoimmun* (2002); 19(1-2): 55 - 61 (PMID: [12367559](#)).

Schlosser U, Lackner KJ, Scheckenhofer C, Spannagl M, Spengel FA, Hahn G, Lang B, Schmitz G: Autoantibodies against the protease inhibitor calpastatin: a new risk factor for venous thrombosis? *Thromb Haemost* (1997); 77(1): 11 - 13 (PMID: [9031441](#)).

Suzuki K, Saido TC, Hirai S: Modulation of cellular signals by calpain. *Ann N Y Acad Sci* (1992); 674: 218 - 227 (PMID: [1337690](#)).

Szomor Z, Shimizu K, Fujimori Y, Yamamoto S, Yamamuro T: Appearance of calpain correlates with arthritis and cartilage destruction in collagen induced arthritic knee joints of mice. *Ann Rheum Dis* (1995); 54(6): 477 - 483 (PMID: [7632090](#)).

Szomor Z, Shimizu K, Yamamoto S, Yasuda T, Ishikawa H, Nakamura T: Externalization of calpain (calcium-dependent neutral cysteine proteinase) in human arthritic cartilage. *Clin Exp Rheumatol* (1999); 17(5): 569 - 574 (PMID: [10544840](#)).

Takada R, Matsumoto M, Yosida M, Nojima T, Hiraoka M, Ohosone Y, Mimori T: Detection of isotype-specific autoantibodies to calpastatin in sera from patients with rheumatic diseases using heat-treated HeLa cell extract as an antigen source for immunoblotting. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* (1998); 21(4): 150 - 158. Japanese. (PMID: [9793376](#)).

Takano E, Ma H, Yang HQ, Maki M, Hatanaka M: Preference of calcium-dependent interactions between calmodulin-like domains of calpain and calpastatin subdomains. *FEBS Lett* (1995); 362(1): 93 - 97 (PMID: [7698360](#)).

Takano J, Kawamura T, Murase M, Hitomi K, Maki M: Structure of mouse calpastatin isoforms: implications of species-common and species-specific alternative splicing. *Biochem Biophys Res Commun* (1999); 260(2): 339 - 345 (PMID: [10403772](#)).

Vittecoq O, Salle V, Jouen-Beades F, Krzanowska K, Ménard JF, Gayet A, Fardellone P, Tauveron P, Le Loët X, Tron F: Autoantibodies to the 27 C-terminal amino acids of calpastatin are detected in a restricted set of connective tissue diseases and may be useful for diagnosis of rheumatoid arthritis in community cases of very early arthritis. *Rheumatology* (2001); 40(10): 1.126 - 1.134 (PMID: [11600742](#)).

Wang und Yuen 1994 Wang KK, Yuen PW: Calpain inhibition: an overview of its therapeutic potential. *Trends Pharmacol Sci* (1994); 15(11): 412 - 419 (PMID: [7855906](#)).