



ds-DNA-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ V. a. systemischen Lupus erythematoses.
- ▶ DD bei entzündlichen rheumatischen Erkrankungen. Die Untersuchung ist in der Regel nur bei positivem ANA-Screening mit signifikanter Titerhöhe indiziert.
- ▶ Verlaufsbeobachtung bei SLE.

Siehe auch

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

Immunpathologie

Antikörper gegen Desoxyribonukleinsäure (DNA) wurden erstmals 1957 von Robbins et. al (New York), Seligman (Paris), Miescher und Strässle (Basel) und Ceppellini (Mailand) beschrieben. Sie sind für die Diagnostik des systemischen Lupus erythematoses (SLE) von außerordentlicher Bedeutung, weswegen sie 1982 auch als eines der elf Diagnosekriterien in die ACR-Kriterien des SLE aufgenommen wurden.

Antikörper gegen DNA stellen eine hinsichtlich ihrer Klassenzugehörigkeit, Antigenspezifität und Avidität heterogene Antikörperpopulationen dar. Sie werden im Allgemeinen in folgende Gruppen unterteilt:

- ▶ Antikörper gegen Doppelstrang-DNA (ds-DNA), die nur mit natürlicher DNA in Helix-Formation reagieren und die keine Kreuzreaktion mit denaturierter DNA (ss-DNA) eingehen.
- ▶ Antikörper gegen Doppelstrang-DNA, die sowohl mit natürlicher DNA als auch mit denaturierter DNA reagieren. Es handelt sich um diejenigen Antikörper, die vielfach unter dem Begriff Doppelstrang-DNA-Antikörper geführt und als wichtiger diagnostischer Hinweis auf einen Lupus erythematoses angesehen werden.
- ▶ Antikörper, die nur mit Einzelstrang-DNA (ss-DNA) reagieren. Sie zeigen keine Kreuzreaktionen mit ds-DNA.

Diese Antikörper erkennen unterschiedliche Epitope eines DNA-Moleküls wie Purin- und Pyrimidin-Basen, das Desoxyribose-Phosphat-Gerüst oder Helix-Konformationen. Jeder DNA-Antikörper besitzt ein für ihn charakteristisches Antigenspektrum, er kann mit verschiedenartigen Polynukleotiden reagieren, von deren Struktur auch die Bindungseigenschaften mitbestimmt werden, die sich bei einer Erhöhung der Basenzahl verstärken können. Die Spezifität muss sich nicht ausschließlich auf Nukleinsäuren beschränken, bestimmte Antikörper gegen das Zucker-Phosphat-Gerüst der DNA können auch ähnliche Epitope auf anderen biologischen Strukturen wie z. B. Phospholipiden erkennen. Die für die Diagnostik und die Krankheitsbeurteilung des SLE wichtigen DNA-Antikörper reagieren mit nativer doppelsträngiger (ds) DNA. Die gegen die Basen der DNA gerichteten Antikörper, d. h. Antikörper gegen einzelsträngige (ss) DNA, sind nicht für den SLE spezifisch.

Ein Problem aller Assays zum Nachweis von Antikörpern gegen ds-DNA liegt in der Gewährleistung der Doppelsträngigkeit der DNA unter den Reaktionsbedingungen.

Ein Hinweis auf die Anwesenheit von ds-DNA-Antikörper ergibt sich aus der homogenen Färbung der kondensierten Chromosomen in Metaphasenplatten mitotischer Zellen (Hep-2-Zellen) bei der Untersuchung auf Antikörper gegen Zellkernantigene im indirekten Immunfluoreszenztest. Für den direkten Nachweis der ds-DNA-Autoantikörper stehen als Routinemethoden der Crithidia luciliae-Test, das Elisa und das Farr-Assay zur Verfügung. Diese direkten Nachweismethoden besitzen eine unterschiedliche diagnostische Sensitivität und Spezifität. Dem vielfach verwendeten Crithidia luciliae-Test wird eine hohe diagnostische Spezifität zugeschrieben, die diagnostische Sensitivität ist jedoch relativ gering. Bei nicht vorselektionierten Patienten liegt die Spezifität ebenfalls nur bei 74 %, während die Spezifität des Farr-Assays 94 % beträgt. Die Sensitivität des Farr-Assays ist geringer als die Sensitivität des Elisass, da mit dem Farr-



ds-DNA-Autoantikörper

Assay nur hochavide Autoantikörper erfasst werden, während das Elisa sowohl hochavide als auch niederavide ds-DNA-Antikörper erkennt. Das Elisa besitzt eine hohe Sensitivität, aber eine geringere Spezifität für die Diagnose des SLE. Über 85 % der im Farr-Assay positiven Patienten mit noch nicht voll ausgeprägter klinischer Symptomatik entwickeln innerhalb der folgenden 5 Jahre einen systemischen Lupus erythematodes.

Die Entstehung der DNA-Antikörper scheint Antigen-vermittelt und T-Zell-abhängig zu sein. DNA selbst ist wenig antigen, sie kann auch nicht durch Antigen-präsentierende Zellen verarbeitet und angeboten werden. Vermutlich spielen hier Nukleosomen (Expression der DNA und Präsentation von antigenen Peptiden) bei der T-Zellaktivierung eine Rolle. DNA zirkuliert im Blut in Form der Nukleosomen (siehe [Nukleosomen-Autoantikörper](#)).

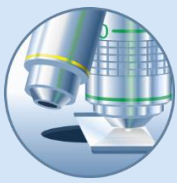
Ds-DNA-Autoantikörper unterliegen dem Immunglobulin-Isotypenwechsel und somatischen Mutationen, die zu einer Akkumulation von positiv geladenen Aminosäuren in den die Komplementarität determinierenden Regionen (CDR) des Immunglobulins führen. Möglicherweise sind bei diesem Prozess Nukleosomen-Antigene beteiligt. Es konnte gezeigt werden, dass Nukleosomen-spezifische Antikörper vor den DNA- und Histon-Antikörpern entstehen. Hochavide Antikörper sollen mit einer Glomerulonephritis (Lupus-Nephritis), weniger avide mit einer cerebralen Symptomatik assoziiert sein. DNA-Autoantikörper können die Plazenta passieren und neonatale Lupussyndrome auslösen. Für den kongenitalen Herzblock sind dagegen Antikörper gegen SS-A / Ro u. a. verantwortlich.

Den DNA-Autoantikörpern wird eine bedeutende Rolle bei der Pathogenese der Gewebeläsion bei SLE zugeschrieben (Immunkomplexbildung, Komplementaktivierung, Glomerulonephritis).

Vorkommen

Antikörper gegen ds-DNA kommen in hohen Konzentrationen ausschließlich nur bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes vor. Die Nachweisfrequenz variiert in Abhängigkeit von der Aktivität und den Organmanifestationen; sie sind am höchsten bei aktivem SLE mit Nierenbeteiligung (95 %), weniger häufig bei SLE ohne Nierenbeteiligung (50 - 70 %) und am geringsten beim inaktiven SLE (40 %). Die ds-DNA-Antikörper gelten als Prognosemarker, sie kennzeichnen schwere Krankheitsverläufe mit multiplen Organbeteiligungen. Sie weisen auf eine bestehende oder sich entwickelnde Nieren- oder ZNS-Manifestation hin. Sofern die Antikörper mit dem Farr-Assay bestimmt werden, lassen sie sich äußerst selten bei anderen rheumatischen Erkrankungen, autoimmunen Lebererkrankungen (PBC, Autoimmunhepatitis) oder Infektionserkrankungen (infektiöse Mononukleose) nachweisen. Mit Elisa werden Antikörper gegen ds-DNA auch bei der rheumatoiden Arthritis, juvenilen idiopathischen Arthritis, Myasthenia gravis, Autoimmunhepatitis und verschiedenen Kollagenosen gefunden.

Die Antikörper-Konzentrationen korrelieren oft mit der Aktivität der Erkrankung, insbesondere mit der Aktivität einer Lupusnephritis. Im inaktiven Stadium, bei Patienten ohne Nierenbeteiligung und bei behandelten Patienten können anti-ds-DNA-Antikörper verschwinden. Ein deutlicher Anstieg der Antikörperkonzentration in Verbindung mit einem Abfall von Komplementproteinen (C1q, C3, C4) oder der gesamthämolytischen Komplementaktivität (CH50) sowie ein Anstieg von Komplementspaltprodukten (C3d) kann die Exazerbation einer Lupus-Nephritis anzeigen (PW_{pos} bis 100 %). Unmittelbar vor der Exazerbation kann es zu einem Abfall der Antikörperkonzentration kommen, möglicherweise durch die Immunkomplexbildung und Ablagerung der Komplexe im Gewebe. Präzipitierte Immunkomplexe werden als Ursache einer Aggravierung der klinischen Symptome angesehen. Es wird daher eine regelmäßige 4- bis 6-wöchige Kontrolle der anti-DNA-Konzentrationen empfohlen. Eine frühzeitige intensive Behandlung vor der drohenden Exazerbation scheint den klinischen Verlauf erheblich zu verbessern. Bei Patienten mit über lange Zeiträume gleichbleibenden Antikörperspiegeln werden aktive Schübe weniger häufig beobachtet. Auch wenn eine Beziehung zwischen Antikörperkonzentration und Krankheitsaktivität zu bestehen scheint, ist es nicht gerechtfertigt, hieraus diagnosti-



ds-DNA-Autoantikörper



sche oder therapeutisch relevante Gesetzmäßigkeiten abzuleiten. Es ist durchaus möglich, dass auch in inaktiven Stadien des SLE hohe Antikörperkonzentrationen vorliegen können. Ein negatives Ergebnis einer Untersuchung auf ds-DNA-Antikörper schließt einen SLE nicht aus, insbesondere dann nicht, wenn im ANA-Test noch hochtitrige Antikörper gegen Zellkerne nachgewiesen werden. Es ist möglich, dass DNA-Antikörper zu einem späteren Zeitpunkt während des Krankheitsverlaufes auftreten.