



Filaggrin-Autoantikörper

Siehe ▶ [Cyclisches Citrullin-Peptid-Autoantikörper](#)

Immunpathologie Filaggrin (M_r 44,1 kDa; Chromosom 1q21), ein ausschließlich in verhornenden Epithelien vorkommendes Protein, das (wie sein Name besagt) an der **Aggregation** intermediärer Keratinfilamente und bei der Ausbildung von Disulfidbrücken zwischen intermediären Filamenten während der Kornifizierung der Epidermis beteiligt ist.

Filaggrin entsteht aus dem 200 - 400 kDa großen, nicht löslichen, stark phosphorylierten Polyprotein Profilaggrin, das 10 bis 12 Tandemkopien aus 324 Aminosäuren langen Untereinheiten enthält, die durch kurze Peptidsegmente verbunden werden. Profilaggrin wird in der Wangenschleimhaut und in den Keratinozyten des Stratum granulosum der Epidermis exprimiert und in Keratohyalin granula gespeichert. Bei der Kornifizierung der Keratinozyten, einem der Apoptose vergleichbaren Prozess, wird Profilaggrin partiell dephosphoryliert und durch Peptidylarginindeiminasen deiminiert. Hierdurch werden etwa 20 % seiner Arginylreste in Citrullylreste umgewandelt. Anschließend wird es in Filaggrinuntereinheiten aus je 324 Aminosäuren hydrolysiert, die an der Aggregation intermediärer Zytokeratinfilamente (Filaggrin = Filament-Aggregation) beteiligt sind. Durch die Dephosphorylierung und Hydrolyse entsteht während der Kornifizierung des Epithels das 37 kDa große Filaggrin. In den oberen Lagen des stratum corneum kann Filaggrin zu Aminosäuren abgebaut werden, die möglicherweise für die Aufrechterhaltung der epidermalen Hydratation verantwortlich sind. Humanes Filaggrin zeigt einen erheblichen Polymorphismus (heterogene Population von Molekülen unterschiedlicher Größe, Ladung und Aminosäuresequenz, $pI = 7,2 - 9,4$). Aus diesem Grunde ist auch die Isolierung und Reindarstellung des Antigens für den Nachweis von Autoantikörpern schwierig.

Die als [Keratin-Autoantikörper](#) und [Perinukleärer Faktor-Autoantikörper](#) bei Patienten mit rheumatoider Arthritis (RA) beschriebenen Autoantikörper reagieren ebenfalls mit Filaggrin. Gemeinsame Epitope sind die deiminierten (citrullinierten), in den Keratohyalin granula der Wangenschleimhaut und in der Epidermis vorkommenden Filaggrinreste, was die auf den ersten Blick ungewöhnliche Immunreaktion dieser Autoantikörper mit Keratohyalin granula in der Wangenschleimhaut und mit verhornenden Plattenepithelien im Rattenösophagus erklärt.

Für die Reaktion mit den Antikörpern ist nicht das citrullinierte Filaggrinprotein an sich, sondern nur ein Citrullylrest notwendig. Bei der Deiminierung des Arginins wird der positiv geladene Guanidinrest hydrolysiert und die protonenhaltige Iminogruppe durch ein neutrales Sauerstoffatom ersetzt. Im Verbund eines Peptids oder Proteins bestimmt das sauerstofftragende Citrullylepitop die Reaktion mit den Antikörpern, d. h. Antikörper von RA-Patienten können grundsätzlich mit allen möglichen im Körper vorkommenden citrullinierten Peptiden oder Proteinen reagieren, wobei die Reaktionsstärke durch die benachbarten Aminosäurereste moduliert wird. Die Antikörper sind nicht für Filaggrin spezifisch, sondern für Citrullin im Kontext einer Peptidkette, was insofern von Bedeutung ist, als im Entstehungsort dieser Antikörper, dem entzündlichen Pannus der Synovialmembran, Filaggrine nicht vorkommen. Hier wurden als mögliche Autoantigene citrullinierte α - und β -Ketten von Fibrin identifiziert, die ebenfalls von den Antikörpern erkannt werden. So könnten im Verlauf eines rheumatischen Entzündungsprozesses Arginylreste von Proteinen der Synovialmembran möglicherweise durch die in Monozyten und Makrophagen vorkommenden Peptidylarginindeiminasen zu Citrullylresten deiminiert werden, die dann als neugeformte B-Zellepitope immunkompetenten Zellen präsentiert, bei einer entsprechenden genetischen Disposition, eine Autoimmunantwort auslösen.

Vorkommen Antikörper vom Isotyp IgG treten schon früh im Verlauf einer rheumatoiden Arthritis auf, sie können der klinischen Manifestation der Erkrankung vorausgehen. Die Spezifität für die RA wurde mit > 95 % angegeben.