



Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper

Synonyma	α_3 -(IV)-NC1, NC1-GPA (NC1: nicht kollagene Domäne; GPA: Goodpasture Antigen)
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ Goodpasture-Syndrom▶ Rapid progressive Glomerulonephritis▶ Necrotizing crescentic pauciimmunologic Glomerulonephritis (NCPI)▶ DD ANCA-assoziierte Vaskulitis, Morbus Wegener, mikroskopische Polyangiitis, Churg-Strauss-Syndrom, systemischer Lupus erythematodes, Purpura Schönlein-Henoch, gemischte essenzielle Kryoglobulinämie, Nierenvenenthrombose, Lungenembolie, Herzinsuffizienz, Urämie.▶ Wegen der nicht seltenen Koinzidenz von Antikörpern gegen Neutrophilenzytosplasma (ANCA) und Glomerulusbasalmembran-Antikörpern (10 - 38 %) und der ähnlichen klinischen Manifestationen des Morbus Wegener oder anderer idiopathischer Vaskulitiden sollte bei Erstuntersuchungen gleichzeitig ein ANCA-Test (anti-Neutrophilenzytosplasma-Autoantikörper) erfolgen.
Siehe auch	<ul style="list-style-type: none">▶ <u>Autoantikörper bei Glomerulopathien</u>
Immunpathologie	<p>Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper gehören zu den wenigen Autoantikörpern, die eine direkte immunpathologische Reaktion (Typ II; zyto- bzw. histotoxische Reaktion) an ihrem Zielorgan auslösen. Die Autoimmunglomerulonephritis lässt sich durch passiven Transfer menschlicher Autoantikörper auf Versuchstiere übertragen.</p> <p>Die Autoantikörper richten sich gegen das sog. Goodpasture-Autoantigen (GPA), das im C-terminalen nicht helikalen Bereich der α_3-Kette von Kollagen IV (M_r 161,7 kDa; Chromosom 2q35-q37) der Glomerulusbasalmembran liegt. Am Aufbau von Kollagen IV sind sechs α-Ketten (α_1 - α_6) beteiligt. Das Kollagen der glomerulären Basalmembran setzt sich aus je einer α_3(IV)-, α_4(IV)- und α_5(IV)-Kette zusammen ($\alpha_3\alpha_4\alpha_5$(IV)), deren N-terminale und zentrale Domänen eine Tripel-Helix bilden. Die C-terminale Domäne (232 Aminosäuren) jeder α-Kette faltet sich in eine globuläre, sog. nicht kollagene Domäne (NC1-Region, nicht-kollagene Region, früher als M2-Region bezeichnet). Die N- und C-terminalen Enden der zu einem Protomer zusammen gelagerten drei α-Ketten interagieren jeweils mit den N- und C-terminalen Enden der anderen Protomere und bilden so ein supramolekulares Netzwerk in dem drei NC1-Domänen von je zwei Protomeren einen hexameren Komplex bilden, der jeweils zwei der Goodpasture-Epitope (zwei NC1-Domänen von α_3(IV)) enthält. Auf jeder der α_3(IV)-NC1-Domänen befinden sich zwei Konformationsepitope, die mit E_A und E_B bezeichnet werden. Das immundominante Epitop E_A ist im N-terminalen Drittel der α_3(IV)-NC1-Domäne gelegen (aa 17 - 31). In der Regel hochaffine Autoantikörper gegen dieses Epitop werden bei allen Patienten mit Autoimmunglomerulonephritis angetroffen. Das zweite Autoepitop (E_B) liegt im zentralen Anteil der α_3(IV)-NC1-Domäne (aa 127 - 141). Die Bindungsstelle für die Autoantikörper wird von nur wenigen (< 10) diskontinuierlichen Aminosäureresten in der E_A- und E_B-Region gebildet. Unter physiologischen Bedingungen d. h. bei nicht dissoziiertem Hexamer sind diese Epitope nicht für die Autoantikörper akzessibel. Die kryptische Natur des E_A-Autoepitops ist die Folge von quaternären Interaktionen der $\alpha_3\alpha_4\alpha_5$(IV)-NC1-Domänen des hexameren Komplexes, die einen oder mehrere der hydrophoben Aminosäurereste verdecken. Die Freilegung der verborgenen Epitope ist daher eine wichtige Voraussetzung bei der Pathogenese der Autoimmunglomerulonephritis.</p> <p>Basalmembranen enthalten neben α_3(IV)-, α_4(IV)-, α_5(IV)- auch α_1(IV)-, α_2(IV)- und α_6(IV)-Ketten. Die α_3-Ketten des Kollagens Typ IV sind gewebespezifisch; sie finden sich vor allem in den Basalmembranen von Niere und Lunge, weniger stark exprimiert auch im Auge und der Cochlea.</p>



Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper

Hierdurch erklärt sich der selektive Organbefall der Niere oder der Lunge beim Auftreten von Basalmembran-Antikörpern der $\alpha_3(\text{IV})$ -NC1-Spezifität.

Bei der immunpathologischen Untersuchung der Nierenbiopsien von Patienten mit Autoimmunglomerulonephritis finden sich homogen lineare Ablagerungen der Autoantikörper und von Komplementfaktoren an der Glomerulusbasalmembran. Ein ähnliches Fluoreszenzmuster kann infolge unspezifischer Immunglobulinablagerungen bei diabetischer Nephropathie oder fibrillärer Glomerulonephritis vorkommen.

Vorkommen

In der Mehrzahl der Fälle gehören die Antikörper der Immunglobulinklasse IgG (IgG₁) an. Isolierte Antikörper anderer Immunglobulinklassen (IgA) wurden beschrieben. Die Antikörperkonzentration kann bis zu 150 μg Immunglobulin/mL Serum betragen (1 % der Immunglobuline). In etwa 75 % der Fälle sind $\alpha_3(\text{IV})$ -NC1-Autoantikörper mit einer pulmorenalen Symptomatik verbunden (Goodpasture-Syndrom gekennzeichnet durch die Trias von Glomerulonephritis, Lungenhämorrhagien und Glomerulusbasalmembran-Autoantikörpern), 20 % der Fälle präsentieren sich ausschließlich als Glomerulonephritis und in 2 % der Fälle wird eine ausschließlich pulmonale Symptomatik angetroffen. Die Nierensymptomatik ist durch eine meist rapid progressive Glomerulonephritis gekennzeichnet mit relativ akutem Nierenversagen, Proteinurie, nephritischem Harnsediment mit Erythrozyten, Leukozyten, Erythrozyten- und granulären Zylindern. Bei fortschreitenden Lungenblutungen kommt es zur Eisenmangelanämie. Die variable Lungenbeteiligung beruht darauf, dass die Antikörper die Lungenbasalmembranen meist nur nach einer vorhergehenden Schädigung erreichen können (Raucher, Infektionen, Kohlenwasserstoff-Exposition). Hohe Konzentrationen von Autoantikörpern gegen das Epitop E_A sind mit schwereren Krankheitsverläufen und schlechter Prognose assoziiert. Bei etwa 15 bis 35 % der Patienten werden jedoch auch milde Verlaufsformen ohne wesentliche Entzündungszeichen oder Funktionsstörungen der Nieren beschrieben.

Nierentransplantierte Patienten mit primärer Autoimmunglomerulonephritis können eine entsprechende Glomerulonephritis auch im Transplantat entwickeln. Auch bei der hereditären Nephritis (Alport Syndrom) können nach Nierentransplantation Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper entstehen. Die bei der primären Autoimmunglomerulonephritis vorkommenden Basalmembranantikörper reagieren nicht mit den Glomerulusbasalmembranen der meisten Patienten mit Alport Syndrom. Dies beruht auf einer mit dem Alport Syndrom einhergehenden Störung des Kollagenaufbaus. Das X-gebundene Alport Syndrom ist durch eine Mutation im COL4A5-Gen bedingt, das die $\alpha_5(\text{IV})$ -Kette kodiert, das autosomal rezessive Alport Syndrom beruht auf Mutationen in dem COL4A3- bzw. dem COL4A4-Gen, die die $\alpha_3(\text{IV})$ bzw. die $\alpha_4(\text{IV})$ -Ketten kodieren. Die $\alpha_3(\text{IV})$ -, $\alpha_4(\text{IV})$ - und $\alpha_5(\text{IV})$ -Ketten sind normalerweise zu gleichen Anteilen in der Basalmembran des Glomerulus vorhanden und bilden ein Kollagennetzwerk der Basalmembran. Eine Anomalität allein der $\alpha_5(\text{IV})$ -Kette kann die Ausbildung dieses Netzwerkes stören und dadurch den Einbau von $\alpha_3(\text{IV})$ - und $\alpha_4(\text{IV})$ -Ketten in die Glomerulusbasalmembran verhindern. In ähnlicher Weise können sich Mutationen in den $\alpha_3(\text{IV})$ - und $\alpha_4(\text{IV})$ -Ketten auswirken. Die Anomalität einer dieser Ketten unterbindet die Ausbildung des Kollagennetzwerkes in den Basalmembranen des Glomerulus, im Auge und in der Cochlea und führt so zu den klinischen Manifestationen des Alport Syndroms (Nephropathie mit Innenohrschwerhörigkeit und Augensymptomen wie Katarakt, Myopie durch Lenti- und Keratokonus). Nach der Transplantation einer gesunden Niere entwickeln 3 - 4 % der Transplantierten Antikörper gegen die Glomerulusbasalmembran (Erkennung der transplantierten Antigene als körperfremd). Bei X-gebundenem Alport Syndrom richten sich die Antikörper gewöhnlich gegen die $\alpha_5(\text{IV})$ -Kette, in Einzelfällen auch gegen die anderen Ketten. Die sekundäre Autoimmunglomerulonephritis entsteht in der Regel innerhalb des ersten Jahres nach der Transplantation, kann aber auch noch nach einem Intervall von mehreren Jahren auftreten. Es findet sich dann meist eine Halbmondbildende Glomerulonephritis (hohes Risiko auch bei Retransplantationen). Neben der Größe



Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper

des α_5 (IV)-Kettendefektes scheinen auch andere noch unbekannte Faktoren für die Entstehung der Basalmembranantikörper von Bedeutung zu sein. Die Mehrzahl der posttransplantationalen Autoimmunglomerulonephritiden bei Alport Syndrom finden sich bei Männern. Dies könnte darauf beruhen, dass bei Frauen (das COL4A5-Gen liegt auf dem X-Chromosom) noch einige Zellen eine normale α_5 (IV)-Kette synthetisieren und sezernieren können. Eine Posttransplantationsnephritis wurde dagegen auch bei Frauen mit autosomal rezessivem Alport Syndrom beschrieben, wobei die Antikörper primär gegen die α_3 (IV)-Kette gerichtet waren.

Nicht selten werden Glomerulusbasalmembran-Autoantikörper auch gemeinsam mit Neutrophilenzytosplasma-Autoantikörpern (ANCA) angetroffen. Bei bis zu 30 % der Patienten mit Goodpasture-Syndrom wurden Antikörper gegen solche zytoplasmatischen Antigene (MPO-ANCA, PR3-ANCA) gefunden.

Immungenetisch findet sich bei Glomerulusbasalmembran-Antikörpern eine häufige Assoziation mit dem HLA-Serotyp DR2. Der am häufigsten in der kaukasischen Bevölkerung nachweisbare HLA-Genotyp ist DRB1*1501-DRB5*0101-DQB1*0602. Die DRB1-Allele *0301 und *0401 und die DQ1*02-Allele sind weniger häufig assoziiert.

Bei 80 % der Patienten mit α_3 (IV)-NC1-Antikörpern finden sich auch Antikörper gegen andere Abschnitte anderer α (IV)-Ketten. Antikörper gegen die NC1-Domäne der α_1 (IV)-Kette wurden bei Patienten mit mild verlaufender Glomerulonephritis beschrieben. Die Antikörper liegen in niedriger Konzentration vor; sie sind von untergeordneter diagnostischer Bedeutung.

Glomerulusbasalmembran-Antikörper wurden gelegentlich auch bei membranöser Glomerulonephritis, mesangio-proliferativer Glomerulonephritis, systemischem Lupus erythematoses, Diabetes mellitus sowie bei Zöliakie und Epidermolysis bullosa aquisita beschrieben, wobei vielfach die α_3 (IV)-NC1-Spezifität nicht ausdrücklich erwähnt wurde. Diese Antikörper können zum Teil mit Lungen- und Tubulusbasalmembranen kreuzreagieren.

Weitere Krankheitsassoziationen

Krankheitsbilder		Autoren
Silikose	Zementarbeiter	Beshir S et al. 2015

Literatur

Beshir S, Shaheen WA, Elserougy S, Aziz HM: Serum autoantibodies in silicosis and non-silicosis cement workers. Am J Ind Med (2015); 58(2):238-44 (PMID: [25564983](#)).