



IMP-Autoantikörper

Akronyma

IMP, IGF2BP (insulin-like growth factor 2 mRNA-binding protein)

Bekannt sind drei die IGF mRNA bindende Proteine (IMP-1, IMP-2 und IMP-3). Die korrespondierenden Autoantikörper sind:

- ▶ anti-IMP-1
- ▶ anti-IMP-2 (anti-p62*)
- ▶ anti-IMP-3 (anti-KOC**)

* Das Protein p62 (Zhang et al. 1999) ist eine Spleißvariante des IMP-2, der 43 Aminosäuren zwischen der KH 2- und KH 3-Domäne fehlen (Abbildung 2), KOC (K homology protein overexpressed in cancer (Müller-Pillasch et al. 1977) ist mit IMP-3 identisch.

Indikationen

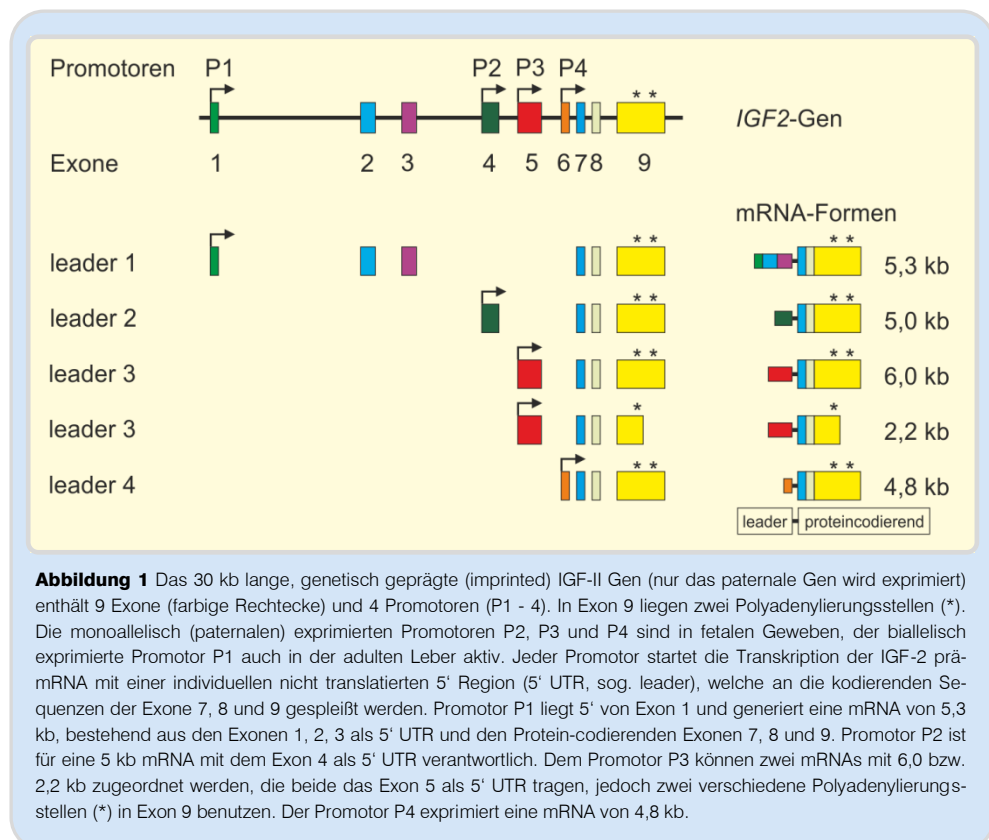
- ▶ Maligne Tumoren (vgl. Tabelle 1 und 2)
- ▶ Im indirekten Immunfluoreszenztest (IIFT) auftretende unklare zytoplasmatische Fluoreszenzmuster bei Verwendung von Kulturzellen als Antigen. Bei zytoplasmatischen Fluoreszenzmustern im IIFT und negativem Ausfall der gängigen antigenspezifischen Autoantikörperassays sollte daher differenzialdiagnostisch auch an die Möglichkeit von IMP-Autoantikörpern gedacht werden.

Siehe auch

- ▶ Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber

Antigene

Die IGF2 mRNA Bindungsproteine IMP-1, IMP-2 und IMP-3 sind Zipcode bindende Proteine mit zwei N-terminalen RNA-Erkennungsmotiven, die sich an den „leader 3-Isotyp“ (vgl. Abbildung 1) der IGF2-mRNA binden und deren biologische Eigenschaften wie Metabolismus, Translationsrate, extranukleärer Transport oder intrazytoplasmatische Lokalisierung modulieren (Nielsen et al. 2002).

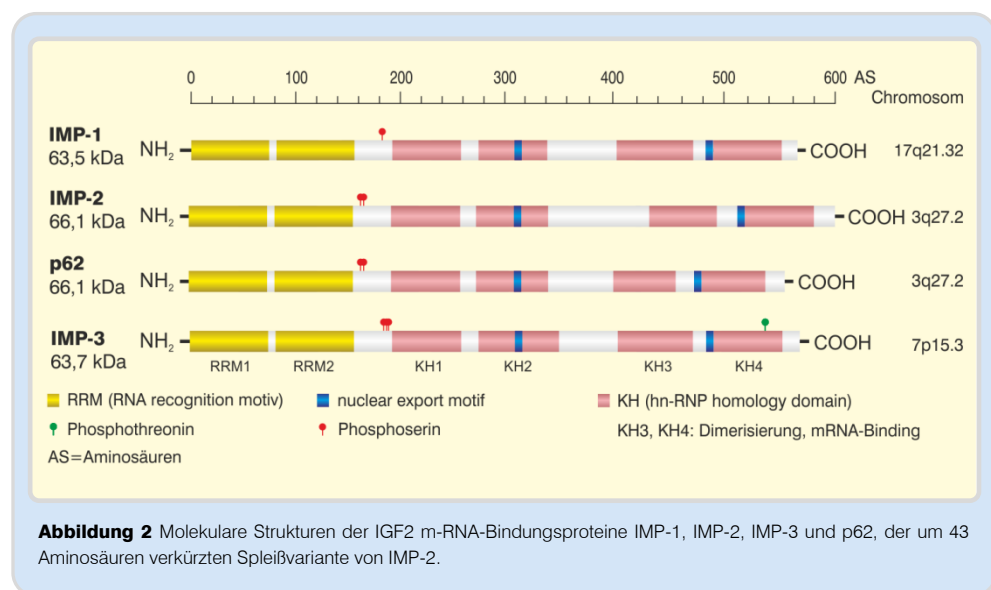




IMP-Autoantikörper

Sie besitzen ferner (Abbildung 2) vier hnRNP K Homologie- (KH-) Domänen, von denen zwei (KH2, KH4) Sequenzmotive für den nukleären Import und Export enthalten. Ihre Bindung an die leader 3-mRNA des IGF2 erfolgt über die KH3- und KH4-Domänen (Nielsen et al. 2004). Für eine stabile Bindung ist eine Homo- oder Heterodimerisierung der IMP notwendig. Cis-Elemente für solche Bindungen befinden sich auf der 5'-UTR (leader), 3'-UTR (trailer) und in den codierenden Sequenzen der mRNA.

IMP werden vorwiegend während der Fetalzeit exprimiert, eine aberrante Expression findet sich in zahlreichen malignen Tumoren (Übersichten: Bell et al. 2013; Lederer et al. 2014) weshalb sie auch als onkofetale Antigene klassifiziert werden.



Wie immunhistologische Untersuchungen an verschiedenen Kulturzelllinien zeigen, findet sich der überwiegende Anteil der IMP-Proteine relativ gleichmäßig verteilt im Zytoplasma gelegen (Abbildung 3). Da IMP auch nukleäre Import- und Export-Signalsequenzen besitzen, ist zu vermuten, dass sie, wie IMP-1, auch im Zellkern auftreten, wo sie sich an einem nukleo-zytoplasmatischen mRNA-Shuttle beteiligen könnten. Der Transport durch die Kernmembran wird durch zwei kurze Aminosäuresequenzen in der KH2 (AS 312 - 323) und KH4 Domäne (AS 485 - 495) vermittelt (Nielsen et al. 2003).

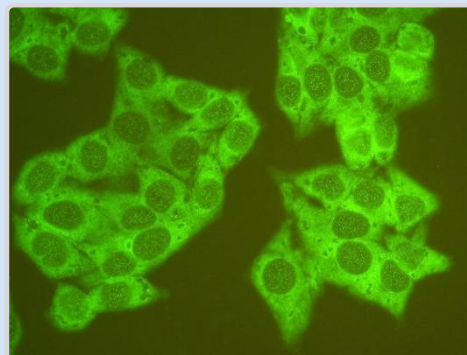


Abbildung 3 Feingranuläres zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster hervorgerufen durch Antikörper gegen IMP-1, IMP-2 und IMP-3.

Indirekter Immunfluoreszenztest (IIFT) mit Hep-2 Zellen.

Objektivvergrößerung: 40-fach



IMP-Autoantikörper

Autoantikörper

Antikörper gegen IMP-2 wurden erstmals bei einem chinesischen Patienten mit hepatozellulärem Karzinom (HCC) nachgewiesen (Zhang et al. 1999). Sie zeigten im indirekten Immunfluoreszenztest mit Kulturzellpräparaten ein feingranuläres, zytoplasmatisches Fluoreszenzmuster und reagierten im Western Blot mit einem 62 kDa großen (p62) Protein aus Zellextrakten. In weiterführenden Untersuchungen ließen sich anti-p62 bei 21 % der HCC-Patienten (Tabelle 1), nicht aber bei Patienten mit chronischer oder akuter Hepatitis nachweisen und das mit p62 bezeichnete Antigen wurde als eine um 43 Aminosäuren verkürzte Spleißvariante des IMP-2 identifiziert. Antikörper gegen alle drei IGF2 mRNA Bindungsproteine wurden inzwischen bei zahlreichen Karzinomen (Tabelle 1), auch im Verbund mit anderen Tumor-assoziierten Antikörpern, nachgewiesen.

Die bei eigenen orientierenden Untersuchungen mittels Immunoblot und ELISA erhaltenen Prävalenzen von anti-IMP_{1,3} bei deutschen Patienten mit HCC sowie deren Prävalenzen in HCV-RNA- und HBV-DNA-positiven Seren und Seren mit erhöhten Tumormarkern sowie bei Blutspendern finden sich in Tabelle 2. Anti-IMP waren erwartungsgemäß am häufigsten bei Patienten mit HCC (18,4 %) anzutreffen, deutlich weniger häufig bei Patienten mit stark erhöhten serologischen Tumormarkern.

Immunpathologie

Unsere Vorstellungen über die immunpathologischen Prozesse, welche der Entwicklung von Antikörpern gegen IMP bei Tumorpatienten zugrunde liegen, sind noch spekulativ. Tatsache ist, dass die IMP in nahezu allen bisher dahingehend untersuchten Tumoren in einem nennenswerten Prozentsatz exprimiert werden (Übersichten: Bell et al. 2013, Lederle et al. 2014). Es wird daher diskutiert, dass der Antikörperbildung eine antigenvermittelte Aktivierung des Immunsystems zugrunde liegt, eine Immunisierung durch ektop exprimierte und möglicherweise auch mutierte, und daher als fremd erkannte Tumorantigene. IMPs selbst könnten in die Tumorgenese insofern involviert sein, als sie die Stabilität und die Aktivität der mRNA des mitogenen IGF2 und damit dessen Verhalten modulieren. Die Komplexierung von IMP in IGF2 mRNA-IMP-Ribonukleoproteinpartikeln könnte den IMPs eine verstärkte Immunogenität verleihen. Damit wären z. B. bei der Apoptose von Tumorzellen freigesetzte Partikel in der Lage, das Immunsystem zur Synthese von anti-IMP zu stimulieren, Vorgänge, wie sie auch bei anderen Autoimmunerkrankungen diskutiert werden, bei denen intrazelluläre Ribonukleoproteinpartikel eine Autoantikörperbildung induzieren (z. B. anti-sn-RNP oder anti-Sm bei Kollagenosen). Die Expression von IMP in Karzinomen ist allerdings nicht zwangsläufig mit dem Auftreten von Autoantikörpern gegen IMP vergesellschaftet, sodass sicherlich noch weitere unbekannte wirtsspezifische Faktoren von Bedeutung sein werden.

Die mögliche diagnostische und prognostische Bedeutung der Antikörper gegen IMP muss in weiteren Studien abgeklärt werden. Möglicherweise erhalten sie im Verbund mit anderen Markern (z. B. in tumorspezifischen Antigenarrays) eine diagnostische Wertigkeit (Zhang et al. 2007, Liu et al. 2009, Desmet et al. 2011, Zhou et al. 2014). Vereinzelt konnten anti-IMP bereits vor der klinischen Diagnose eines hepatozellulären Carcinoms nachgewiesen werden (Himoto et al. 2005a, b).

Nachweisverfahren

ELISA und Immunoblot mit rekombinanten Antigenen, Radioimmunpräzipitation von rekombinanten, mittels ivTT (*in vitro* transcription translation) synthetisierten, ³⁵S-Methionin markierten IMP-Proteinen. IMP_{1,3} werden zunehmend auch in Multiplexassays, zusammen mit anderen Tumormarkern in einer für den jeweiligen Tumor charakteristischen Zusammenstellung, eingesetzt (vgl. Desmet et al. 2011, Yi et al. 2010, Zhou et al. 2014 a, b).



IMP-Autoantikörper

Tabelle 1 Prävalenzen der Antikörper gegen IMP-1, IMP-2 und IMP-3 sowie deren kumulative Häufigkeiten bei chinesischen und japanischen Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, mit anderen Tumoren sowie bei tumorfreien Kontrollkollektiven.

Tumore, Krankheiten	IMP-1 [%]	IMP-2 [%]	IMP-3 [%]	IMP ₁₋₃ [%]	Autoren
HCC * (China)	15,4	21,0			Zhang et al. 1999
	16,9	12,3	13,8	30,1	Zhang et al. 2003
		14,1	9,9		Zhang et al. 2007
Leberzirrhose (China)	0	3,3	13,3		Zhang et al. 2007
Chronische Hepatitis (China)	10,0	0	6,7		Zhang et al. 2007
HCC (Japan)	3,5	1,2	4,7	5,8	Himoto et al. 2005
Leberzirrhose (Japan)	4,8	0	4,8		Himoto et al. 2005
Chronische Hepatitis (Japan)	5,6	0	5,6		Himoto et al. 2005
Mammakarzinome	7,8	7,8	14,1	21,9	Zhang et al. 2003, Liu et al. 2011
Lungenkarzinome	7,1	21,4	8,9	33,9	Zhang et al. 2003, Liu et al. 2011
Pharynxkarzinome	12,5	18,8	15,6	34,4	Liu et al. 2011
Ösophaguskarzinom	15,6	19,5	14,3	28,6	Liu et al. 2011
	14,0	13	10		Zhou et al. 2014
Magenkarzinome	16,5	8,8	18,7	30,8	Zhang et al. 2003, Liu et al. 2011
	19,0	16,0	19,0		Zhou et al. 2014
Kolorektale Karzinome	13,3	11,1	8,9	22,2	Zhang et al. 2003, Liu et al. 2011
	21,7	21,7	15,2		Liu et al. 2009
		23,4			Liu et al. 2013
Thyreoidkarzinome	13,0	13,0	8,7	26,1	Liu et al. 2011
Prostatakarzinom (USA)	8,7	25,2	9,2		Zhang et al. 2003
Ovarialkarzinome	4,5	9,1	9,1	9,1	Lu et al. 2011
	26,5	29,4			Liu et al. 2014
Endometriome**	4,5 - 13,6				Yi et al. 2010
Lymphome	13,6	9,1	13,6	27,3	Liu et al. 2011
Lupus erythematodes	1,2	1,2	1,2		Zhang et al. 2003
Gesunde (China, USA)	2,4	1,2	1,2		Zhang et al. 2003, 2007

* HCC: Hepatozelluläres Karzinom
** abhängig vom Cut-off des ELISA



IMP-Autoantikörper

Tabelle 2 Prävalenzen von anti-IMP bei Patienten mit hepatozellulären Karzinomen, deutlich erhöhten Serum-Tumormarken, bei HCV-RNA und HBV-DNA-Trägern und Blutspendern in Deutschland.

Tumore, Krankheiten	Anzahl	IMP-1 [%]	IMP-2 [%]	IMP-3 [%]	IMP ₁₋₃ [%]
HCC-	125	4,0	8,0	10,4	18,4
-kryptogen	18	5,6	11,1	11,1	27,8
-alkoholinduziert	47	6,4	10,6	12,8	19,1
-nicht alkoholinduziert	5	0	20,0	0	20,0
-Hämochromatose	7	0	14,3	14,3	14,3
-andere	5	0	0	0	0
-HCV	29	3,4	3,4	10,3	13,8
-HBV	19	0	0	5,3	5,3
HCV-RNA positive Seren	96	1,0	5,2	4,2	8,3
HBV DNA positive Seren	45	8,9	11,1	13,3	15,6
Pathologische Tumormarker*	535	2,1	2,6	0,9	3,9
-CA12	54	0	5,6	0	5,6
-CA15	33	0	3,0	0	3,0
-CA19	25	1,6	3,2	0,8	3,2
-CEA	154	3,2	1,9	0	4,5
- α_1 -Fetoprotein	43	11,6	4,7	7,0	11,6
-PSA	111	0	0,9	0	0,9
Blutspender	88	1,1	1,1	3,4	4,5

* Von 21 anti-IMP positiven Patienten waren in 15 Fällen die Diagnosen verfügbar. Es handelte sich um arzneimittelinduzierte Hepatitiden (2), benigne Prostatahyperplasie (1), Karzinome: Gallenblase (1), HCC (2), Magen (1), Pankreas (2), Rektum/Sigma (3), Ovar (3), Mamma (1). Die höchsten Antikörpertiter fanden sich bei den beiden hepatozellulären Karzinomen.

Literatur

Bell JL, Wächter K, Mühleck B, Pazaitis N, Köhn M, Lederer M, Hüttelmaier S: Insulin-like growth factor 2 mRNA-binding proteins (IGF2BPs): post-transcriptional drivers of cancer progression? *Cell Mol Life Sci* (2013); 70(15): 2.657 - 2.675 (PMID: [23069990](#)).

Desmet C, Le Goff GC, Brès JC, Rigal D, Blum LJ, Marquette CA : Multiplexed immunoassay for the rapid detection of anti-tumor-associated antigens antibodies. *Analyst* (2011); 136(14): 2.918 - 2.924 (PMID: [21666912](#)).

Himoto T, Kuriyama S, Zhang JY, Chan EK, Nishioka M, Tan EM: Significance of autoantibodies against insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* (2005a); 26(2): 311 - 317 (PMID: [15645114](#)).



IMP-Autoantikörper

Himoto T, Kuriyama S, Zhang JY, Chan EK, Kimura Y, Masaki T, Uchida N, Nishioka M, Tan EM: Analyses of autoantibodies against tumor-associated antigens in patients with hepatocellular carcinoma. *Int J Oncol* (2005b); 27(4): 1.079 - 1.085 (PMID: [16142326](#)).

Lederer M, Bley N, Schleifer C, Hüttelmaier S: The role of the oncofetal IGF2 mRNA-binding protein 3 (IGF2BP3) in cancer. *Semin Cancer Biol* (2014); 29: 3 - 12 (PMID: [25068994](#)).

Liu W, Peng B, Lu Y, Xu W, Qian W, Zhang JY: Autoantibodies to tumor-associated antigens as biomarkers in cancer immunodiagnosis. *Autoimmun Rev* (2011); 10(6): 331 - 335 (PMID: [21167321](#)).

Liu W, Li Z, Xu W, Wang Q, Yang S: Humoral autoimmune response to IGF2 mRNA-binding protein (IMP2/p62) and its tissue-specific expression in colon cancer. *Scand J Immunol* (2013); 77(4): 255 - 260 (PMID: [23421499](#)).

Liu W, Wang P, Li Z, Xu W, Dai L, Wang K, Zhang J: Evaluation of tumour-associated antigen (TAA) miniarray in immunodiagnosis of colon cancer. *Scand J Immunol* (2009); 69(1): 57 - 63 (PMID: [19140877](#)).

Liu X, Ye H, Li L, Li W, Zhang Y, Zhang JY: Humoral autoimmune responses to insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins IMP1 and p62/IMP2 in ovarian cancer. *J Immunol Res* (2014); 2014: 326.593 (PMID: [24872956](#)).

Müller-Pillasch F, Lacher U, Wallrapp C, Micha A, Zimmerhackl F, Hameister H, Varga G, Friess H, Büchler M, Begler HG, Vila MR, Adler G, Gress TM: Cloning of a gene highly overexpressed in cancer coding for a novel KH-domain containing protein. *Oncogene* (1997); 14(22): 2.729 - 2.733 (PMID: [9178771](#)).

Nielsen J, Christiansen J, Lykke-Andersen J, Johnsen AH, Wewer UM, Nielsen FC: A family of insulin-like growth factor II mRNA-binding proteins represses translation in late development. *Mol Cell Biol* (1999); 19(2): 1.262 - 1.270 (PMID: [9891060](#)).

Nielsen FC, Nielsen J, Kristensen MA, Koch G, Christiansen J: Cytoplasmic trafficking of IGF-II mRNA-binding protein by conserved KH domains. *J Cell Sci* (2002); 115(Pt 10): 2.087 - 2.097 (PMID: [11973350](#)).

Nielsen J, Adolph SK, Rajpert-De Meyts E, Lykke-Andersen J, Koch G, Christiansen J, Nielsen FC: Nuclear transit of human zipcode-binding protein IMP1. *Biochem J* (2003); 376(Pt 2): 383 - 391 (PMID: [12921532](#)).

Nielsen J, Kristensen MA, Willemoës M, Nielsen FC, Christiansen J: Sequential dimerization of human zipcode-binding protein IMP1 on RNA: a cooperative mechanism providing RNP stability. *Nucleic Acids Res* (2004); 32(14): 4.368 - 4.376 (PMID: [15314207](#)).

Tang H, Wei Q, Ge J, Jian W, Liu J, Zhong L, Fu B, Zhao T: IMP3 as a supplemental diagnostic marker for Hodgkin lymphoma. *Hum Pathol* (2013); 44(10): 2.167 - 2.172 (PMID: [23845468](#)).

Yi YC, Wang SC, Chao CC, Su CL, Lee YL, Chen LY: Evaluation of serum autoantibody levels in the diagnosis of ovarian endometrioma. *J Clin Lab Anal* (2010); 24(5): 357 - 362 (PMID: [20872572](#)).

Zhang JY, Chan EK, Peng XX, Tan EM: A novel cytoplasmic protein with RNA-binding motifs is an autoantigen in human hepatocellular carcinoma. *J Exp Med* (1999); 189(7): 1.101 - 1.110 (PMID: [10190901](#)).

Zhang JY, Chan EK, Peng XX, Lu M, Wang X, Mueller F, Tan EM: Autoimmune responses to mRNA binding proteins p62 and Koc in diverse malignancies. *Clin Immunol* (2001); 100(2): 149 - 156 (PMID: [11465943](#)).



IMP-Autoantikörper

Zhang JY, Casiano CA, Peng XX, Koziol JA, Chan EK, Tan EM: Enhancement of antibody detection in cancer using panel of recombinant tumor-associated antigens. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* (2003); 12(2): 136 - 143 (PMID: [12582023](#)).

Zhang JY, Megliorino R, Peng XX, Tan EM, Chen Y, Chan EK: Antibody detection using tumor-associated antigen mini-array in immunodiagnosing human hepatocellular carcinoma. *J Hepatol* (2007); 46(1): 107 - 114 (PMID: [17067715](#)).

Zhou R, Flaswinkel H, Schneider MR, Lahm H, Hoeflich A, Wanke R, Wolf E: Insulin-like growth factor-binding protein-4 inhibits growth of the thymus in transgenic mice. *J Mol Endocrinol* (2004); 32(2): 349 - 364 (PMID: [15072544](#)).

Zhou SL, Ku JW, Fan ZM, Yue WB, Du F, Zhou YF, Liu YL, Li Y, Tang S, Hu YL, Hu XP, Hou ZC, Liu J, Liu Y, Feng XS, Wang LD: Detection of autoantibodies to a panel of tumor-associated antigens for the diagnosis values of gastric cardia adenocarcinoma. *Dis Esophagus* (2014); doi: 10.1111/dote.12206 (PMID: [24612004](#)).

Zhou SL, Yue WB, Fan ZM, Du F, Liu BC, Li B, Han XN, Ku JW, Zhao XK, Zhang P, Cui J, Zhou FY, Zhang LQ, Fan XP, Zhou YF, Zhu LL, Liu HY, Wang LD: Autoantibody detection to tumor-associated antigens of P53, IMP1, P16, cyclin B1, P62, C-myc, Survivn, and Koc for the screening of high-risk subjects and early detection of esophageal squamous cell carcinoma. *Dis Esophagus* (2014); 27(8): 790 - 797 (PMID: [24147952](#)).