



Ku-Autoantikörper

Indikationen

- ▶ Polymyositis / Sklerodermie-Überlappungssyndrom
- ▶ pulmonale Hypertonie
- ▶ DD-Myositis
- ▶ Bestimmung der Antikörperspezifität bei positivem ANA-Test mit feingesprenkeltem Fluoreszenzmuster
- ▶ Die diagnostische Bedeutung der Autoantikörper ist noch ungesichert.

Immunpathologie

Das nukleäre Ku-Antigen ist ein heterodimeres Molekül, das sich aus der sog. Ku-70-Untereinheit (M_r 69,7 kDa; Chromosom 22q13.2) und der Ku-80-Untereinheit (M_r 82,6 kDa; Chromosom 2q35) zusammensetzt. Das Heterodimer bindet spezifisch an die Enden doppelsträngiger DNA in Doppelstrangbrüchen und dient als Bindeglied für die 350 kDa große katalytische Untereinheit der DNA-abhängigen Proteinkinase (DNA-PK). Das Ku-Heterodimer assoziiert mit der katalytischen Untereinheit der DNA-PK (DNA-PKcs) und bildet so einen enzymatisch aktiven Komplex (M_r 470 kDa), der eine Reihe nukleärer Proteine phosphoryliert und an der Reparatur von Doppelstrangbrüchen der DNA und an der V(D)J-Rekombination beteiligt ist. Er ist identisch mit dem Nuclear factor IV (NFIV). Der Ku-Gehalt in Primatenzellen ist etwa 40 bis 60-mal höher als der in Nagerzellen. Die Ku-Antigene können auch auf der Zellmembran exprimiert werden, sie finden sich aber nicht in reifen neutrophilen Granulozyten.

Das Ku-Antigen ist weder immunologisch noch biochemisch mit dem kleineren Ki-Antigen identisch. Antikörper gegen Ki (SL / Ki, PL2) wurden auch in anti-Ku positiven Patientenseren gefunden, was stellenweise zu einer Gleichstellung der beiden Begriffe führte.

In eukariotischen Zellen werden Doppelstrangbrüche entweder durch homologe Rekombinationen oder durch nicht-homologe End-zu-End-Verbindungen (NHEJ, non homologous end joining) repariert. Die NHEJ ist der in den meisten menschlichen Zellen benutzte Reparaturmechanismus an dem das Ku-Protein und die DNA-PKcs beteiligt sind.

Bestimmte strahlenresistente Zelllinien wie die IR-4-, IR-5- und IR-7-Gruppen besitzen spezifische Defekte der NHEJ. Die menschlichen Gene, die für den strahlungsresistenten Phänotyp kodieren, werden als X-ray cross complementing (XRCC) -Gene 4, -5 und -7 bezeichnet. Die XRCC-5-Gene kodieren Ku-80 und die XRCC-7-Gene die DNA-PK. Ku-70 wird nicht von einem dieser klassischen XRCC-Gene kodiert. Bei Ku-70-knock-out-Mäusen konnte jedoch gezeigt werden, dass der Verlust von Ku-70 einen ähnlichen strahlungssensitiven Phänotyp ergibt. Mindestens zwei weitere Proteine sind für den NHEJ-Reparaturmechanismus der DNA von Bedeutung. Eines ist das Genprodukt des XRCC-4-Gens, das andere die DNA-Ligase IV (DNL IV), eine ATP-abhängige Ligase, die mit XRCC-4 als Heterotetramer reagiert. Autoantikörper gegen diese beiden Proteine wurden ebenfalls beschrieben.

Die Bindung von Ku-Heterodimeren an die aufgebrochenen DNA-Enden stimuliert die Serin-/Threoninkinaseaktivität der DNA-PKcs um das 5 bis 50-fache. Die Substrate der DNA-PK, die Komponenten der DNA-Reparaturmaschinerie oder Signalmoleküle darstellen, die auf die DNA-Schädigung antworten, sind noch nicht eindeutig charakterisiert. Ein Komplex von mindestens drei Proteinen (MER-11, Rad-50 und NBS-1) soll an der NHEJ beteiligt sein.

Ku-Antikörper erkennen sowohl konformationsabhängige als auch lineare Epitope auf dem Heterodimer, meist richten sie sich aber gegen Konformationsepitope, können aber auch mit rekombinanten Proteinen erkannt werden. Weitere Autoantikörper sind gegen Epitope des Ku-/DNA-PK-Partikels oder gegen Ku-DNA-Epitope gerichtet. Es handelt sich hierbei um partikel-spezifische Epitope.



Ku-Autoantikörper

Affinitätsgereinigte Antikörper gegen Ku-70 erkennen nicht Ku-80 und umgekehrt. Die beiden Ku-Moleküle scheinen zwar von einem gemeinsamen Gen abzustammen und besitzen ein ähnliches dreidimensionales Faltungsmuster, zeigen aber starke Unterschiede in der Aminosäuresequenz, sodass die fehlende Kreuzreaktion nicht verwunderlich ist. Ku-70 besitzt wenigstens drei verschiedene Epitope, die von den Aminosäuren 115 - 467, 506 - 535 und 560 - 609 gebildet werden. Das 560 - 609-Epitop wird von den meisten Antikörpern im menschlichen Serum erkannt. Es handelt sich beim Letzteren um ein diskontinuierliches Epitop, das die Aminosäuren 560 - 571 und 600 - 609 benötigt. Auch auf Ku-80 wurden drei verschiedene Epitope gefunden. Wie in Ku-70 ist das hauptsächlich erkannte Epitop nahe am C-Terminus gelegen. In der C-terminalen Region wird ein Epitop von den Aminosäuren 558 - 681 und 682 - 732 gebildet. Ein drittes Ku-80-Epitop liegt in dem N-Terminus in den Aminosäuresequenzen 1 - 374.

Vorkommen

Autoantikörper gegen Ku-Proteine wurden zuerst mittels Immundiffusionstesten bei japanischen Patienten mit systemischen rheumatischen Erkrankungen nachgewiesen. Ein Drittel der anti-Ku-positiven Patienten zeigte Sklerodermie-Polymyositis-Überlappungssyndrome. Nachfolgende Studien an kaukasischen Patienten zeigten, dass Ku-Autoantikörper auch bei anderen systemischen rheumatischen Erkrankungen vorkommen (Lupus erythematodes, Mischkollagenose, systemische Sklerodermie, Myositis, Sjögren Syndrom, primäre pulmonale Hypertonie). Die Häufigkeit bei SLE liegt zwischen 4 - 20 %. Die offensichtlich breitere Verteilung der Ku-Antikörper in der westlichen Hemisphäre im Vergleich zu Japan kann auf der Patientenpopulation sowie auf der Verwendung sensitiverer Assays beruhen.