

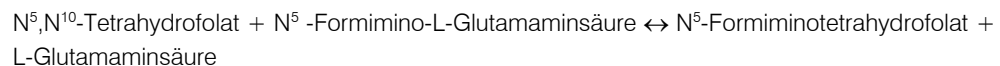


Lebercytosol-Antigen 1-Autoantikörper

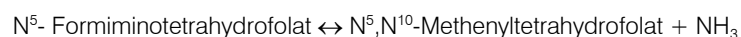
Synonyma	Formiminotransferase Cyclodeamidase (FTCD)
Akronym	LC-1, FTCD
Indikationen	▶ DD autoimmune Hepatitis Typ2 und AIH Typ 1 bzw. Autoimmunhepatitis bei HCV-Infektion. Anti-LC-1 haben im Gegensatz zu anti-LKM1 keine prognostische Bedeutung hinsichtlich des Therapieerfolges mit Corticosteroiden oder Azathioprin. Die Sensitivität von anti-LC-1 für die AIH2 beträgt 0,48 (von anti-LKM1 0,84), die Spezifität liegt bei 0,99 der PWpos bei 0,88 und der PWneg bei > 0,9. Diese Angaben sind jedoch in Hinblick auf geographische, ethnische und altersbedingte Faktoren zu modifizieren.
Siehe auch	▶ <u>Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber</u>

Immunpathologie Autoantikörper gegen das Lebercytosol-Antigen 1 (LC-1) wurden anfänglich anhand ihres besonderen Fluoreszenzmusters diagnostiziert. Sie zeigten im IIFT eine intensive, den LKM 1-Autoantikörpern ähnliche, homogene zytoplasmatische Fluoreszenz besonders in den periportalen Hepatozyten unter Aussparung der um die Zentralvene gelegenen perivenösen Hepatozyten (2 - 3 Zelllagen). Im Gegensatz zu den LKM1-Autoantikörpern reagierten sie jedoch nicht mit den proximalen Tubuli der Rattenniere. Bei gleichzeitiger Anwesenheit von LKM1-Autoantikörpern wird diese unterschiedlich starke Fluoreszenz der Hepatozyten maskiert, sodass der immunfluoreszenzmikroskopische Nachweis von anti-LC-1 nicht mehr gelingt. Wie Untersuchungen mit Zytoplasmaextrakten von humanen und Rattenleber-Hepatozyten (ID, WB) zeigten, reagierten die LC-1-Autoantikörper mit einem etwa 60 kDa großen Protein, das später als Formiminotransferase Cyclodeaminase identifiziert wurde.

Die Formiminotransferase Cyclodeaminase (FTCD; EC2.1.2.5; M_r 58,9 kDa; Chromosom 21q22.3) ist ein vorwiegend im Zytosol der Hepatozyten exprimiertes metabolisches Enzym, das die Übertragung einer Ein-Kohlenstoff-Einheit aus dem Formimino-Glutamat- in den Folat-Pool katalysiert. Sein Kofaktor ist das Pyridoxalphosphat. Es ist z. B. an der Konversion von Histidin in Glutaminsäure beteiligt. FTCD ist bifunktionell, d. h. es besitzt Formamino-Transferase (FT)- sowie Cyclo-Deaminase (CD)-Aktivität. Die beiden enzymatischen Aktivitäten sind je in einer globulären N-terminalen FT- (aa 1 - 324) und globulären C-terminalen CD-Domäne (aa 334 - 541) gelegen, die durch ein kurzes Zwischenstück (aa 325 - 333) verbunden werden. Die FT-Aktivität transferiert eine Formiminogruppe von N^5 -Formimino-L-Glutaminsäure auf Tetrahydrofolat:



die CD-Aktivität katalysiert dann die Reaktion:



FTCD ist ein Homooktamer (M_r 480 kDa), dessen Untereinheiten in einem planaren Ring angeordnet sind. Es ist mit der zytosolischen Seite von Golgi-Vesikeln assoziiert und kann zwischen Golgi-Apparat und den proximalen sekretorische Vesikeln ausgetauscht werden.

Die LC-1-Autoantikörper können sich sowohl gegen die FT-Domäne, die CD-Domäne oder gegen andere, noch nicht eindeutig definierte Epitope richten. Bei 40 % der Patienten finden sich simultan Antikörper sowohl gegen die FT- wie auch gegen die DC-Domäne, 35 % reagieren nur mit der FT-Domäne, 5 % mit noch unbekanntem Epitopen. Nach bisherigen Untersuchungen handelt es sich ausschließlich um Konformationsepitope.



Lebercytosol-Antigen 1-Autoantikörper

Vorkommen

Autoimmune Hepatitis Typ 2 (AIH2), bei 25 - 48 % der Patienten zusammen mit Autoantikörpern gegen Leber-Nieren-Mikrosomen (anti-LKM1), bei 22 % aller Patienten mit AIH2 solitär. Sporadisch werden anti-LC-1 bei Hepatitis C-Virusinfektionen gefunden, dann meist in Verbindung mit anti-LKM1. In einer Studie ließ sich bei 50 % der anti-LKM1- und anti-LC-1-positiven Patienten eine HCV-Infektion nachweisen. Hinsichtlich der Korrelation von LC-1-Antikörpertiter und Krankheitsaktivität oder Transaminasenaktivität bestehen noch widersprüchliche Angaben. Die beschriebene Assoziation von LC-1-Autoantikörpern (IIFT, ID, WB) auch mit der autoimmunen Hepatitis Typ 1 (charakterisiert durch glatte Muskel- und Zellkern-Autoantikörper) sowie mit einer autoimmunen sklerosierenden Cholangitis sind wahrscheinlich Ausnahmefälle. Auch bei 6 % der autoimmunen Hepatitiden Typ 2 werden Antikörper gegen glatte Muskulatur gefunden, sie besitzen aber nicht die für die AIH1 charakteristische anti-Actin-Spezifität. Patienten mit HCV-Infektionen und anti-LKM1 und / oder anti-LC-1 sprechen nicht auf eine immunsuppressive aber auf eine Interferon-Therapie an.

Hinweis

Antikörper gegen Leber-Zytosolproteine, die bei Patienten mit sporadischer Porphyria cutanea tarda, insbesondere häufig in Verbindung mit einer HCV-Infektion seltener aber auch ohne eine solche Assoziation, beschrieben wurden, sind nicht gegen FTCD sondern gegen andere noch nicht definierte Proteine (z. B. ein Leberzytosolprotein von 40 kDa) gerichtet. Weiterhin können Antikörper gegen Leberzytosol-Antigene auch mit der Argininsuccinat-Lyase (M_r 50 kDa) reagieren. Solche Antikörper wurden bei autoimmuner Hepatitis (16 %), primär biliärer Zirrhose (23 %) und Hepatitis B-Infektionen (20 %) gefunden.