



LKM 1-Autoantikörper

Synonyma	Liver-Kidney-Mikrosomen-Ak Typ 1
Akronyma	CYP2D6, P4502D6
Indikationen	<ul style="list-style-type: none">▶ Wichtiger diagnostischer Marker der Autoimmunhepatitis Typ 2 (100 %)▶ Monitoring bei HCV-positiven Patienten unter Interferontherapie.
Siehe auch	▶ Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber

Immunpathologie Antikörper gegen mikrosomale Antigene von Leber und Niere (Liver/Kidney-Mikrosomen) wurden erstmals von Rizetto et al. (1973) mittels IIFT bei Patienten mit Autoimmun-Hepatitis (AIH) nachgewiesen. Die Antikörper, anfangs oft mit Mitochondrienantikörpern verwechselt, zeigen ein charakteristisches Fluoreszenzmuster. An Leberschnitten findet sich eine helle, fast homogene Fluoreszenz des Zytoplasmas der Hepatozyten bei dunklen Portalfeldern, in der Niere bleibt die Fluoreszenz auf die proximalen Tubuli (P2/P3-Zone) begrenzt, die distalen Tubuli sind im Gegensatz zu Mitochondrienantikörpern ausgespart. In der Folgezeit wurden bei anderen Hepatopathien noch weitere Antikörper gegen Leber-Nieren-Mikrosomen gefunden, die ähnliche, aber wiederum morphologisch abgrenzbare Fluoreszenzmuster hervorriefen. Aus diesem Grunde wurde das Muster der zuerst beschriebenen Antikörperspezifität anti-LKM-1 benannt, die später entdeckten mit anti-LKM2 und anti-LKM3 bezeichnet.

Die das LKM1-Fluoreszenzmuster auslösenden Autoantikörper können sich gegen verschiedene Mikrosomenproteine mit Mr von 36, 40, 50, 55, 58, 60, 62, 66 bis 90 kDa richten. Das von der überwiegenden Mehrzahl der LKM1-Antikörper erkannte Antigen ist das Monooxygenase-Isoenzym Cytochrom P450-2D6 (CYP2D6). Es sei darauf hingewiesen, dass anti-P450-2D6 und anti-LKM-1 nicht identisch sind. Mit anti-LKM1 wird ein von Antikörpern verschiedener molekularer Spezifität und möglicherweise auch mit unterschiedlichen Krankheitsassoziationen hervorgerufenen Fluoreszenzmuster beschrieben, mit anti-P450-2D6 dagegen eine antigenspezifische Autoantikörperpopulation. Da die pathogenetische Relevanz und die diagnostische Bedeutung der anderen LKM1-Autoantikörper noch nicht bekannt sind, wird hier nur auf die Subgruppe anti-P450-2D6 Bezug genommen.

Cytochrom P450-2D6 (siehe [Cytochrom P450](#)) ist ein genetisch hochgradig polymorphes Enzym (Debrisoquin 4-Hydroxylase, EC 1.14.14.1; Mr 55,8 kDa; Chromosom 22q13.1). Neben dem Wildtyp Cyp2D6*1 gibt es mindestens 15 verschiedene Allele mit defizienter, reduzierter, normaler oder erhöhter Enzym-Aktivität. Metabolisiert werden u. a. Neuroleptica, Trizyklische Antidepressiva, Serotonin-Inhibitoren, β -Adrenozeptoren-Blocker, Antiarrhythmica. Etwa 5 - 10 % der kaukasischen Bevölkerungsgruppe sind sog. schlechte Metabolisierer, d. h. sie exprimieren Enzyme mit geringerer oder fehlender Aktivität. P450-2D6 ist in der Membran des endoplasmatischen Retikulum durch zwei N-terminale Transmembransegmente verankert. Die C-terminale Domäne des Proteins erstreckt sich in das Zytoplasma. P450-2D6 kann passager auch auf der Plasmamembran von Hepatozyten exprimiert werden.

Autoantikörper P450-2D6-Autoantikörper reagieren sowohl mit linearen als auch mit Konformationsepitopen. Antikörper gegen das katalytische Zentrum des Proteins können *in vitro* die enzymatische Funktion inhibieren (95 % der anti-LKM1-positiven Seren von Patienten mit AIH2 und 88 % der anti-LKM1-positiven Seren von Patienten mit HCV-Infektionen). Eines der Hauptepitope, das von den 70 - 80 % der anti-LKM1 positiven Seren von Patienten mit AIH2 erkannt wird, liegt im Bereich der Aminosäuren 239 - 273 (aa 254 - 271; aa 257 - 269; aa 263 - 269). Ein weiteres Epitop, gegen das sich 88 % der anti-LKM1 positiven Seren von AIH2-Patienten richten, findet sich im Bereich von aa 181 - 245 (aa196 - 218, 68 %). Weitere Epitope wurden beschrieben (aa 321 - 351, aa 373 - 389, aa 410 - 429). Im Gegensatz zu den bei Patienten mit AIH2 auftretenden



LKM 1-Autoantikörper

LKM1-Antikörpern erkennen LKM1-Antikörper von Patienten mit HCV-Infektionen die genannten P450-2D6-Epitope wesentlich seltener. Das Epitop P450-2D6239-237 wird von anti-LKM1-positiven HCV-Patienten nur selten, das Epitop P450-2D6181-245 nur von 38 % erkannt. Nach eigenen (1993) und inzwischen von andern Autoren mit empfindlichen Nachweismethoden bestätigten Untersuchungen finden sich in der Seren HCV-infizierter anti-LKM1 positiver Patienten in der überwiegenden Mehrzahl der Fälle ebenfalls Antikörper gegen P450-2D6. Allerdings besitzen die bei AIH2 auftretenden LKM1-Autoantikörper andere Epitopspezifitäten als die bei HCV-Infektionen vorkommen. Die wesentlich geringere Frequenz der Autoantikörper bei HCV-Infizierten in den USA (z. B. im Vergleich zu Europa) lässt vermuten, dass die Entstehung der Autoantikörper auch von Umwelt- und genetischen Faktoren oder von genomischen Variationen des Virus beeinflusst wird.

Autoantikörper gegen P450-2D6 sind meist vom Isotyp IgG mit individuell sehr variablen Titerhöhen. Unter Therapie mit Steroiden können die Antikörpertiter rückläufig sein bis hin zum völligen Verschwinden. Da P450-2D6 auch in den Plasmamembranen der Hepatozyten exprimiert wird, könnten membrangebundene Autoantikörper eine immunpathologische Schädigung der Hepatozyten auslösen. So wurde im Gefolge von Interferontherapien bei chronischer Hepatitis C das Auftreten von Autoantikörpern gegen P450-2D6 verbunden mit Anstiegen der Transaminasen beobachtet. Bei Interferontherapie sollte daher eine regelmäßige Überprüfung der Autoantikörper (vorteilhaft mit RIP) stattfinden.

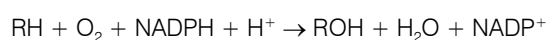
Vorkommen

Autoimmune Hepatitis Typ 2 (100 %, zusammen auch mit den selteneren LC1-, LKM3- und SLA/LP-Autoantikörpern), chronische Hepatitis (bis 7 %), nicht therapierte anti-HCV-positiv Patienten (bis 3,7 %). Anti-LKM1 finden sich sehr selten auch bei chronischer Hepatitis D, bei toxisch bedingter Hepatitis (Halothan, Methyldopa), extrahepatischen Erkrankungen ohne Leberbeteiligung, Vitiligo, Mischkollagenose. In der Regel sind anti-LKM1 nicht mit Actin-, Mitochondrien-, oder Zellkern-Autoantikörpern vergesellschaftet. Die das weibliche Geschlecht bevorzugende AIH2 (4 : 1, Prävalenz: 5×10^{-6}) kann bei allen Altersgruppen, bevorzugt aber bei Kindern unter 15 Jahren und Frauen jenseits des 40. Lebensjahres auftreten. Nicht selten beginnt die Krankheit mit den Symptomen einer akuten Virushepatitis und starkem Anstieg der Transaminasen, Hypergammaglobulinämie und ausgeprägten histologischen Läsionen wie Infiltration der Portalfelder und Brückennekrosen. Unbehandelt entwickeln 80 % der Patienten innerhalb von 3 Jahren eine Leberzirrhose.

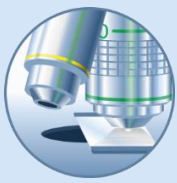
Cytochrom P450

Die P_{450} -Enzyme sind eine Familie von Cytochromen, deren Absorptionsmaximum im Komplex *in vitro* bei 450 nm liegt. Diese in der Membran verankerten Proteine mit einer M_r um 50 kDa enthalten Häm als prosthetische Gruppe. Cytochrom P_{450} ist das letzte Glied einer Elektronentransportkette in den Mitochondrien der Nebennierenrinden-Epithelien und in den Lebermikrosomen. Die P_{450} -Enzyme der Säuger werden von zehn Genfamilien codiert, ihr Name beginnt jeweils mit CYP (von Cytochrom P_{450}). Der Mensch besitzt mehr als 100 Gene für solche Enzyme mit unterschiedlichen Substratspezifitäten. Viele P_{450} -Enzyme können ein breites Spektrum von Substraten umsetzen. Die Wirkungsdauer vieler Medikamente hängt davon ab, wie schnell das P_{450} -System sie inaktiviert.

Ihre Funktion besteht in der Hydroxylierung



Alle diese Hydroxylierungen erfordern NADPH und O_2 . Das Sauerstoffatom der angehängten Hydroxylgruppe stammt vom O_2 und nicht aus dem H_2O . Ein Sauerstoffatom des O_2 -Moleküls



LKM 1-Autoantikörper

gelangt in das Substrat, das andere wird zu H_2O reduziert. Die Übertragung von einem Elektron auf P_{450} reduziert es von der Ferri- (dreiwertig) zur Ferro-Form (zweiwertig) ($P_{450}-Fe^{3+} \rightarrow P_{450}-Fe^{2+}$). Der Bindung von Sauerstoff an die Hämgruppe folgt die Aufnahme eines zweiten Elektrons. Die Oxydationszahl für das Eisen beträgt nun 3^+ , die für den gebundenen Sauerstoff 2^- . Eines der gebundenen Sauerstoffatome wird dann zu H_2O reduziert. Aus dem Substrat RH wird ein Wasserstoff entfernt und R^* gebildet. Dieses instabile freie Radikal erhält den zweiten gebundenen Sauerstoff, wodurch das hydroxylierte Produkt ROH entsteht.

Enzyme die diese Reaktionen katalysieren heißen auch Monooxygenasen (mischfunktionelle Oxygenasen). Solche Hydroxylierungsreaktionen spielen eine Rolle bei der Cholesterinsynthese aus Squalen, bei der Umwandlung von Cholesterin in Steroidhormone und Gallensäuren, der Hydroxylierung von Fettsäuren und Phenylalanin. Das Cytochrom P_{450} -System ist auch bei der Entgiftung von Medikamenten und anderen xenobiotischen Substanzen wichtig. Die Einführung von Hydroxylgruppen ermöglicht die Konjugation mit stark polaren Stoffen, wie Glucuronat oder Sulfat und steigert so die Löslichkeit des modifizierten aromatischen Moleküls beträchtlich. Die Wirkung des P_{450} Systems ist aber nicht immer nützlich, einige der stärksten carcinogenen Stoffe werden *in vivo* in eine chemisch reaktive Form umgewandelt. Diese metabolische Aktivierung erfolgt gewöhnlich über das P_{450} -System.

Die Entstehung von Autoantikörpern gegen die Cytochrome P_{450} könnte dadurch in Gang gesetzt werden, dass P_{450} bei der Metabolisierung von Substraten reaktive Metaboliten erzeugt. Diese reaktiven Metaboliten sind sehr kurzlebig und binden direkt an die Enzyme, die sie generieren. Ein so erhaltenes Neoantigen könnte dann das Immunsystem zur Autoantikörperbildung stimulieren. Chemisch reaktive Metaboliten des anti-Hypertonikum Dihydralazin binden wahrscheinlich kovalent an P_{450} 1A2. Die Autoantikörper richten sich dann gegen das den Metaboliten generierende Cytochrom. Die Antikörper sind vielfach in der Lage die Monooxygenase-Aktivität der entsprechenden Enzyme zu inhibieren.