

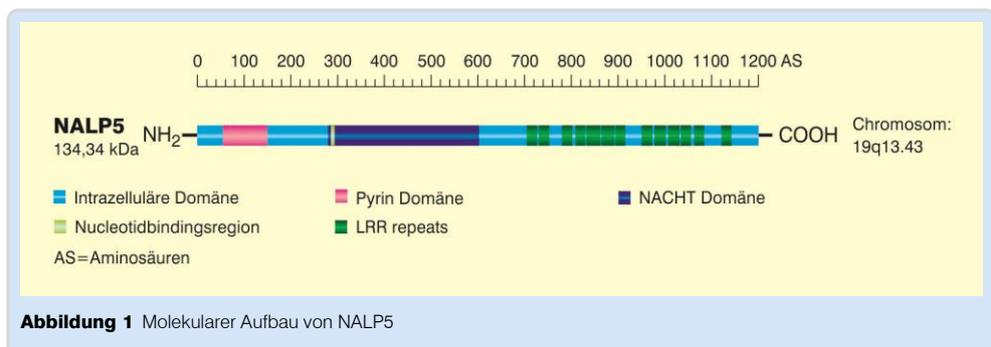


NALP5-Autoantikörper

- Synonyma** NACHT leucine-rich-repeat protein 5-Autoantikörper
- Akronyma** NALP5 (**N**ACHT, **L**RR [leucine rich repeat] and **P**YD [pyrin domain] containing protein **5**)
NLRP5 (NOD-like receptor [NLR] family pyrin domain containing protein 5)
MATER (**M**aternal **A**ntigen **T**hat **E**mryos **R**equire), Mater protein homolog, PYPAF8, PAN11, CLR19.8.
- Indikationen**
- ▶ Autoimmunes polyendokrines Syndrom 1 (APS1) und Hypoparathyreoidismus
 - ▶ APECED (autoimmune Polyendokrinopathie, Candidiasis und ektodermale Dystrophie)
- Siehe auch**
- ▶ Calcium-sensing Rezeptor-Autoantikörper (anti-CaSR),
 - ▶ IFN ω -Autoantikörper
 - ▶ Tryptophanhydroxylase-Autoantikörper (anti-TPH)
 - ▶ Aromatische L-Aminosäuredecarboxylase-Autoantikörper (anti-AADC)
 - ▶ Tyrosinhydroxylase-Autoantikörper (anti-TH)
 - ▶ Nebennierenrinden-Autoantikörper
 - ▶ Steroid-21-Hydroxylase-Autoantikörper (anti-OH21)

Einleitung Bei Patienten mit Hypoparathyreoidismus und autoimmunem polyendokrinem Syndrom Typ 1 (APS1) wurde NALP5 mit Hilfe einer cDNA-Expressionsbibliothek aus humaner Parathyreoidea als Zielantigen von Autoantikörpern identifiziert (Alimohammadi et al. 2008). NALP5 wird vorwiegend in den Hauptzellen der Parathyreoidea, in geringem Maße aber auch in den Ovarien exprimiert.

Antigen Das von dem *NLRP5*-Gen kodierte NALP5 (Abbildung 1) ist eines von 14 strukturell verwandten Proteinen der NALP-Proteinfamilie. Sie sind durch eine NACHT-Domäne (NAD), eine C-terminale Leucin-reiche Repetitionssequenz (leucine-rich repeat, LRR) und eine N-terminale Pyrin-Domäne (PYD) gekennzeichnet. Die konservierten NACHT-Domänen, denen eine Nucleosid-Triphosphatase (NTPase)-Aktivität zugeschrieben wird, umfassen drei- bis vierhundert Aminosäuren. Die Pyrin-Domäne begünstigt Interaktionen mit gleichartigen Domänen auf anderen Proteinen. Die aus Sequenzen von 20 - 29 Aminosäuren bestehenden LRR-Motive können solenoide Proteindomänen ausbilden, die sich an Protein-Protein-Interaktionen beteiligen. NALP5 ist in zahlreiche biologische Prozesse wie Apoptose, Entzündungsreaktionen, zellulärer Protein- und RNA-Stabilisierung, Proteinlokalisierung und -komplexbildung, Organmorphogenese, Fertilisation, Nidation und Embryoentwicklung involviert.



Autoantikörper Die gegen NALP5 gerichteten, humanen Autoantikörper reagierten im direkten Immunfluoreszenztest mit den Hauptzellen humaner und boviner Nebenschilddrüsen. Eine Reaktion mit den oxiphilen Zellen konnte nicht nachgewiesen werden. Ein identisches Reaktionsmuster wurde mit Immunsereen gegen NALP5 immunisierter Kaninchen erhalten (Alimohammadi et al. 2008).



NALP5-Autoantikörper

Vorkommen

Eine Übersicht über die bisher beschriebenen Krankheitsassoziationen von anti-NALP5 findet sich in Tabelle 1. Bei Patienten mit APS-1 sind anti-NALP5 eng mit einem Hypoparathyreoidismus assoziiert. Anti-NALP5 fanden sich nicht bei Patienten mit einem (isolierten) idiopathischen Hypoparathyreoidismus (Alimohammadi et al. 2008). In zwei Fällen wurden sie auch bei Patienten mit einem idiopathischen Hypoparathyreoidismus beschrieben, waren dann aber auch immer mit anderen charakteristischen Marken des APS1, wie Antikörpern gegen Interferon ω (anti-IFN ω) und/oder AIRE-Genmutationen assoziiert (Cervato et al. 2010; Tomar et al. 2012). Anti-NALP5 treten auch bei Frauen mit APS1, Hypoparathyreoidismus und prämaturer Ovarialinsuffizienz (POI) auf (Brozzetti et al. 2015).

Tabelle 1 Krankheitsassoziationen von Autoantikörpern gegen NALP5

Krankheitsbilder	N	anti-NALP5 positiv [%]		AIRE ^{*1}	Land	Assay	Literatur
		ges. ^{*2}	Hyp. ^{*3}				
APS1	19	58	69		IT	RIPA	3
M. Addison (autoimmune Form)	172	7					
Prämature Ovarialinsuffizienz	119	1					
M. Addison, APS1 und POI	41	12					
Kontrollen	211	0,5					
Idiopath. Hypoparathyreoidismus	145	0,7		fs ^{*4}	IN	RIPA	7
Kontrollen	152	0				IB	
Idiopath. Hypoparathyreoidismus	145	6,2					
Kontrollen	152	2,6					
APS1	87	41	49		SE	RIPA	1
Autoimmunerkrankungen ^{*5}	100	0			FI		
Blutspender	193	0			NO		
APECED	44	30	26 ^{*6}	pos	FI	RIPA	6
Blutspender	39	0					
Chron. Hypoparathyreoidismus	24	4,2		D312N ^{*7}	IT	RIPA	4

^{*1} AIRE-Genmutationen

^{*2} Häufigkeit der anti-NALP5 positiven Patienten in der gesamten Kohorte.

^{*3} Häufigkeit der anti-NALP5 positiven Patienten mit Hypoparathyreoidismus

^{*4} Bei dem anti-NALP5 positiven Patienten fand sich eine homozygote Leserasterverschiebung (fs, frame shift) aufgrund der Insertion eines Nukleotides.

^{*5} Isolierter Hypoparathyreoidismus, M. Basedow, M. Addison, Diabetes mellitus Typ 1, Sjögren-Syndrom.

^{*6} Anti-NALP5 fand sich bei 26,3 % der Patienten (n = 38) mit und bei 50,0 % der Patienten (n = 6) ohne Hypoparathyreoidismus.

^{*7} Patient mit Mutation D312N und anti-IFN ω



NALP5-Autoantikörper

Immunpathologie

Das APECED Syndrom (**a**utoimmune **P**olyendokrinopathie, **C**andidiasis, **e**ktodermale **D**ystrophie) ist eine monogene, autosomal rezessiv vererbte Autoimmunerkrankung, bedingt durch Mutationen in dem vor allem in Thymus, Lymphknoten und fetaler Leber exprimierten Autoimmunregulator-Gen (AIRE), die im Kindesalter beginnt und durch mindestens zwei der Leitsymptome wie Morbus Addison und/oder Hypoparathyreoidismus und eine chronische Candidiasis von Haut und Schleimhäuten gekennzeichnet ist (Tabelle 2). Sie findet sich gehäuft bei Finnen, Sarden und irakischen Juden. Ob die bei einem Teil der Patienten mit simultanem Hypoparathyreoidismus auftretenden Autoantikörper gegen NALP5 an der Pathogenese der Erkrankung beteiligt sind ist bisher noch unbekannt. NALP5 ist das humane Homolog des murinen, für die Embryonalentwicklung bedeutsamen, Proteins MATER (Tong et al. 2002). Es wurde daher diskutiert, ob anti-NALP5 auch an der Entwicklung der bei APS1 nicht seltenen ovariellen Autoimmunphänomenen (Betterle et al. 2014) beteiligt seien.

Tabelle 2 Krankheitsassoziationen bei Autoimmunen Polyendokrinen

APS1 - APS4	Krankheitsbilder
APS1/APECED	Chronische mucocutane Candidiasis und/oder Chronischer Hypoparathyreoidismus und/oder Morbus Addison und/oder AIRE Mutationen und/oder anti-NALP5 anti-Interferon- ω anti-Tryptophanhydroxylase anti-Aromatische L-Aminosäuredecarboxylase anti-Thyrosinhydroxylase
APS2/Schmidt-Syndrom	Morbus Addison Autoimmunthyreoiditis und/oder Diabetes mellitus Typ 1
APS3	Autoimmunthyreoiditis und andere Autoimmunerkrankungen Hypoparathyreoidismus Diabetes mellitus Typ 1 Perniziöse Anämie Vitiligo kein Morbus Addison
APS4	Autoimmunoendokrinopathien in APS1 - APS3 nicht beschriebener Kombinationen kein Morbus Addison keine Autoimmunthyreoiditis

Nachweismethoden

Der Nachweis von Anti-NALP5 erfolgt durch Radioimmunpräzipitation (RIPA) mit ^{35}S -Methionin markierten humanen NALP5, das durch *in vitro* Transkription und Translation (*iv*TT) mit Hilfe einer kommerziellen cDNA erhalten wird (Tabelle 1). Bei Immunoblot-Verfahren besteht die Gefahr unspezifisch positiver Befunde auch bei gesunden Personen (Tomar et al. 2012).



NALP5-Autoantikörper

Literatur

- 1 Alimohammadi M, Björklund P, Hallgren A, Pöntynen N, Szinnai G, Shikama N, Keller MP, Ekwall O, Kinkel SA, Husebye ES, Gustafsson J, Rorsman F, Peltonen L, Betterle C, Perheentupa J, Akerström G, Westin G, Scott HS, Holländer GA, Kämpe O: Autoimmune polyendocrine syndrome type 1 and NALP5, a parathyroid autoantigen. *N Engl J Med* (2008); 358(10): 1.018 - 1.028 (PMID: [18322283](#)).
- 2 Betterle C, Garelli S, Presotto F: Diagnosis and classification of autoimmune parathyroid disease. *Autoimmun Rev* (2014); 13(4-5): 417 - 422 (PMID: [24424178](#)).
- 3 Brozzetti A, Alimohammadi M, Morelli S, Minarelli V, Hallgren Å, Giordano R, De Bellis A, Perniola R, Kämpe O, Falorni A; on behalf of the Italian Addison Network: Autoantibody response against NALP5/MATER in primary ovarian insufficiency and in autoimmune Addison's disease. *J Clin Endocrinol Metab* (2015); 100(5): 1.941 - 1.948 (PMID: [25734249](#)).
- 4 Cervato S, Morlin L, Albergoni MP, Masiero S, Greggio N, Meossi C, Chen S, del Pilar Larosa M, Furmaniak J, Rees Smith B, Alimohammadi M, Kämpe O, Valenzise M, Betterle C: AIRE gene mutations and autoantibodies to interferon omega in patients with chronic hypoparathyroidism without APECED. *Clin Endocrinol* (2010); 73(5): 630 - 606 (PMID: [20718774](#)).
- 5 Husebye ES: Functional autoantibodies cause hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2009); 94(12): 4.655 - 4.657 (PMID: [19959750](#)).
- 6 Kemp EH, Habibullah M, Kluger N, Ranki A, Sandhu HK, Krohn KJ, Weetman AP: Prevalence and clinical associations of calcium-sensing receptor and NALP5 autoantibodies in Finnish APECED patients. *J Clin Endocrinol Metab* (2014); 99(3): 1.064 - 1.071 (PMID: [24423312](#)).
- 7 Tomar N, Kaushal E, Das M, Gupta N, Betterle C, Goswami R: Prevalence and significance of NALP5 autoantibodies in patients with idiopathic hypoparathyroidism. *J Clin Endocrinol Metab* (2012); 97(4): 1.219 - 1.226 (PMID: [22278434](#)).
- 8 Tong ZB, Bondy CA, Zhou J, Nelson LM; A human homologue of mouse Mater, a maternal effect gene essential for early embryonic development. *Hum Reprod* (2002); 17: 903 - 911 (PMID: [11925379](#)).