



## Nuclear Pore Complex Glycoprotein-Autoantikörper

<b>Akronym</b>	gp210, ANEPA ( <b>Anti-N</b> uclear <b>E</b> nvelope <b>P</b> ore <b>A</b> ntigen)
<b>Indikationen</b>	► Verdacht auf primär biliäre Zirrhose, membranöses Immunfluoreszenzmuster bei einem positiven ANA-IIFT.
<b>Siehe auch</b>	► <a href="#">Autoantikörper bei Erkrankungen der Leber</a>

**Immunpathologie** Antikörper gegen ein 200 kDa Kernporenporenpotein wurden erstmalig 1988 beschrieben. Schon damals wurde klar, dass alle 9 Patienten, die die entsprechenden Autoantikörper aufwiesen, mit primär biliärer Zirrhose diagnostiziert waren, und dass die Antikörper auch bei Abwesenheit von anti-mitochondrialen Antikörpern auftreten können. Dieses Antigen wurde dann 1990 als das Kernporenporenpotein gp210 identifiziert. Kontroverse Angaben existieren über die Lokalisierung der antigenen Determinanten. Eine Studie beschrieb, dass die entsprechenden Antikörper exklusiv mit einer 15 Aminosäuren langen Sequenz im C-Terminus des Antigens reagierten (1870ARKASPPSGLWSPAY1884). Interessanterweise enthält diese Aminosäuresequenz das oben beschriebene, während der Mitose phosphorylierte Serin1.880. Diese Aminosäuresequenz zeigt außerdem Sequenzhomologien zu dem E. coli mutY Genprodukt und dem S. typhimurium mutB Genprodukt, was auf ein mögliches molekulares Mimikri hindeuten könnte. Im Gegensatz dazu steht eine andere Studie, die die antigene Hauptdeterminante dem N-Terminus des Antigens zuordnet. Im ersten Fall wurden bakteriell exprimierte Proteinfragmente eingesetzt, im letzteren Fall wurde mit Kernmembranfraktionen gearbeitet, die aus HeLa-Zellen isoliert waren und proteolytisch verdaut wurden. Durch enzymatische Deglycosylierung konnte im letzteren Fall zudem gezeigt werden, dass die Glykosylierung bei der Antigen-Antikörperwechselwirkung eine nicht unerhebliche Rolle spielt, sodass diese Faktoren (bakterielle Expression vs. nativ isoliertem Antigen) vermutlich die Ursache für die diskrepante Lokalisierung der Hauptepitope darstellt.

Studien bezüglich Krankheitsassoziationen der Autoantikörper gegen gp210 sind sich darüber einig, dass diese Antikörper einen serologischen Marker für primär biliäre Zirrhose darstellen mit einer Sensitivität von 10 % - 29 %, und mit einer Spezifität von bis zu 100 %. Dabei war auch zu beobachten, dass ein signifikanter Anteil der PBC-Patienten (bis zu 20 %) ohne detektierbare Antikörper gegen Mitochondrienantigene Antikörper gegen gp210 aufwiesen.

Das Auftreten von Antikörpern gegen gp210 ist möglicherweise mit einer schlechten Prognose assoziiert. So wurde beobachtet, dass PBC-Patienten mit Antikörpern gegen gp210 signifikant häufiger an Leberversagen sterben, bzw. mit einem aggressiveren Verlauf der Erkrankung assoziiert sind. Anti-gp210 Autoantikörper wurden auch häufiger bei Patienten mit einer ausgeprägten Cholestase und stärker eingeschränkter Leberfunktion beschrieben.

**Antigen** Das Antigen ist als Nukleäres Glykoprotein gp210, nuclear envelope protein gp210, nucleoporenporenpotein gp210 oder nuclear pore protein gp210 bekannt. Es besitzt eine Länge von 1.887 Aminosäuren mit einem errechneten Molekulargewicht von 205 kDa, was gut mit dem beobachteten Molekulargewicht von 210 kDa korreliert. Das entsprechende Gen liegt auf Chromosom 3 (3p25.2-p25.1) und besteht aus 40 Exons, die sich über eine Länge von 104.072 Basen (etwa 100 kB) erstrecken. Hauptexpressionsorte sind Lunge, Leber, Pankreas, Testis und Ovar, sowie in geringerem Maße Gehirn, Niere und Milz. Außerdem wurde eine geringgradige Expression in Herz- und Skelettmuskel beobachtet.

Das Protein wurde ursprünglich bei einer limitierten Proteolyse isolierter Kernmembranen durch Papain identifiziert. Es stellt ein integrales Protein des Kernporenporenpotein dar, dessen C-terminale Domäne in das Zytoplasma reicht. Es besitzt weiterhin einen Carbohydratanteil, der, wie die Hauptmasse des Proteins, im perinukleären Spalt sitzt. Es wird vermutet, dass gp210



## Nuclear Pore Complex Glycoprotein-Autoantikörper

an der strukturellen Organisation der Kernporen beteiligt ist. Das an Aminosäureposition 1.880 liegende Serin wird während der Mitose (vermutlich durch cyclin B-p34cdc2 oder eine verwandte Kinase) phosphoryliert. Der C-terminale Anteil konnte als eine in Lösung weitgehend ungeordnete Struktur identifiziert werden, die einen signifikanten Anteil einer linksgewundenen Polyprolin Typ II Helix aufweist. Dieser Bereich enthält das phosphorylierte Serin1.880, und zeigt eine pH-abhängige Konformationsänderung.

### Vorkommen

Die Antikörper wurden ausschließlich bei Patienten mit primär biliärer Zirrhose beschrieben (10 % - 29 %). Sie können auch bei PBC-Patienten ohne anti-mitochondriale Antikörper vorkommen (bis zu 20 % der anti-Mitochondrien Antikörper negativen Patienten).

Die Antikörper sollen auf eine schlechtere Prognose hinweisen.

### Nachweismethoden

Zum Nachweis der Antikörper im Serum oder Plasma kann u. a. der Westernblot eingesetzt werden.