PMS1-Autoantikörper

Indikationen

- Wissenschaftliche Fragestellungen
- Idiopathische entzündliche Myopathien (nicht als Suchtest geeignet)
- Aplastische Anämie

Siehe auch

- Autoantikörper bei entzündlichen idiopathischen Myopathien
- Autoantikörper bei hämatologischen Erkrankungen (Erythrozyten)

Autoantikörper gegen PMS1 wurden erstmals bei einigen Patienten mit idiopathischer Myopathie nachgewiesen und anfänglich auch als spezifische Krankheitsmarker angesehen (Casciola-Rosen et al. 2001). Sie wurden später aber auch bei Patienten mit aplastischer Anämie gefunden (Hirano et al. 2004).

Antigen

PMS1 (**p**ost **m**eiotic **s**egregation increased; M_r 105,8 kDa, Chromosom 2q31.1) gehört zu der Familie der mutL/hexB-Proteine, die für die Reparatur von Basenpaarungsfehlern in der DNA-Helix verantwortlich sind (Tabelle 1). PMS1 kann mit dem ebenfalls als Reparaturprotein von Basenpaarungsfehlern fungierenden MLH1 Heterodimere bilden. Alle Mitglieder dieser Familie besitzen eine konservierte N-terminale Region von etwa 300 Aminosäuren sowie eine sehr variable C-terminale Region. PMS1 und sein eng verwandtes Homolog PMS2 werden von Granzym B bei der durch Granula zytotoxischer Lymphozyten induzierten Apoptose in ein 55 kDa großes N-terminales und dann 48 kDa großes C-terminales Fragment gespalten (Casciol-Rosen et al. 1999).

Tabelle 1 MMR-Proteine von *E. coli* und humane Homologe

E. coli	**Mensch**	**Bemerkung**
mutS	MSH2 MSH3 MSH4 MSH5 MSH6	MSH: **m**ut**S**-Protein **h**omolog
mutL	MLH1 MLH2 PMS1 PMS2	MLH: **m**ut**L**-**h**omolog PMS: **p**ost**m**eiotic **s**egregation (Proteine sind auch am crossing over in der Meiose beteiligt)
mutH	keine	Endonuclease in *E. coli*

Die mutationsbedingte Inaktivierung von Enzymen, die zu der Maschinerie der Reparatur von Basenpaarungsfehlern der DNA bei *E. coli* gehören, führt zu der Entwicklung hypermutierter Stämme. Die zu diesem Komplex gehörenden Genprodukte wurden daher **Mut**-Proteine genannt. Drei dieser Proteine sind essenziell: MutS, MutL und MutH. MutS ist ein Homolog von HexA, MutL von HexB. Mit HexA/B wurden entsprechende Proteine in *S. pneumoniae* bezeichnet, bei denen solche Reparaturenzyme von Basenpaarungsfehlern zuerst entdeckt wurden.

Träger von Mutationen der MLH- und PMS-kodierenden Gene haben ein erhöhtes Risiko der Entwicklung kolorektaler Karzinome. Bei Patienten mit hereditärem, nicht-polypösem kolorektalem Karzinom (Lynch Syndrom) finden sich Mutationen auch in dem *PMS1*-Gen (Silva et al. 2009).

Autoantikörper

Autoantikörper gegen PMS1 wurden erstmals bei Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien mittels Radioimmunpräzipitation von ^{35}S-Methionin-markierten, *in vitro* transkribier-

PMS1-Autoantikörper

ten und translatierten rekombinanten Antigenen nachgewiesen. Es handelt sich, wie aus der Methodik zu schließen, um Antikörper vom Isotyp IgG. Die bei Myositis-Patienten vorkommenden Antikörper richteten sich ausschließlich gegen das 48 kDa große C-terminale Fragment. Sie reagieren im Western Blot nicht mit aus HeLa-Zellen extrahierten Antigenen (im Gegensatz zu den anti-PMS1 aus Hyperimmunseren von Kaninchen), sondern nur mit dem *in vitro*-transkribierten und translatierten rekombinanten PMS1, was dahin gehend gedeutet wurde, dass sie ausschließlich Konformationsepitope erkennen. Im Gegensatz hierzu reagieren die bei aplastischer Anämie gefundenen Antikörper im Western Blot auch mit elektrophoretisch aufgetrennten (SDS-PAGE) und daher denaturierten Antigenen. Möglicherweise handelt es sich um Antikörper unterschiedlicher Antigen- und Krankheitsspezifität.

Tabelle 2 Krankheitsassoziationen von Autoantikörpern gegen PMS1

Krankheitsbilder	Anzahl	anti-PMS1	[%]	Autoren
Idiopathische Myopathien	53	4 *[4]	7,5	Casciola-Rosen et al. 2001
Lupus erythematodes	50	-	-	
Sklerodermie	44	-	-	
Gesunde Kontrollen	39 *[1]	-	-	
Aplastische Anämie *[2]	30	3	10,0	Hirano et al. 2004
Aplastische Anämie *[3]	18	-	-	
Multitransfundierte	20	-	-	
Gesunde Kontrollen	35	-	-	

*[1] ein zusätzlicher Patient mit aktivem Herpes Zoster-Exanthem war anti-PMS1 positiv
*[2] Japanische Patienten
*[3] Amerikanische Patienten
*[4] bei den Patienten fanden sich Assoziationen mit folgenden Autoantikörpern:
Patient 1: anti-Mi- 2, anti-68 kDa-Protein
Patient 2: anti-DNA-PK_{cs} (DNA-abhängige Proteinkinase), anti-PARP (Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase)
Patient 3: anti-125 kDa-Protein
Patient 4: anti-PMS-2, anti- MLH1, anti-85 kDa-Protein

Alle anti-PMS1 positiven Patienten besaßen simultan auch Antikörper gegen andere Mitglieder dieser Proteinfamilie wie PMS2 und MLH1 oder gegen Mi-2, DNA-PKcs (katalytische Untereinheit (cs) der DNA-abhängigen Proteinkinase), Poly(ADP-ribose)-Polymerase oder nicht definierte Proteine mit elektrophoretischen Mobilitäten entsprechend 68, 85, 125, 130 und 190 kDa in der SDS-Polyacrylamid-Elektrophorese. Keine Assoziationen bestanden mit Antikörpern gegen Acyl-tRNA-Synthetasen (Histidyl-, Threonyl-, Adenyl-, Glycyl- oder Isoleucyl-tRNA-Synthetase).

Prävalenz

Antikörper gegen PMS1 ließen sich bei 7,5 % der Patienten mit idiopathischen entzündlichen Myopathien nachweisen (Tabelle 2). Es handelte sich um je einen Patienten mit Dermatomyositis, Polymyositis, eosinophiler Myositis und nicht differenzierter Myositis. Bei Patienten mit systemischem Lupus erythematodes, systemischer Sklerose und gesunden Kontrollpersonen fanden sich keine PMS1-Antikörper. Es wurde allerdings auch ein anti-PMS1 positiver Patient mit einem akutem Herpes Zoster-Exanthem erwähnt.

PMS1-Autoantikörper

Bei späteren Untersuchungen von japanischen Patienten zeigte sich, dass PMS1-Autoantikörper auch bei 10 % der Patienten mit aplastischer Anämie vorlagen (Hirano et al. 2004). Im Gegensatz hierzu wurden allerdings bei einer Gruppe amerikanischer Patienten mit aplastischer Anämie solche Antikörper nicht gefunden, was auf mögliche ethnische Differenzen zurückgeführt wurde.

Immunpathologie

Auffällig ist, dass die gegen PMS1 gerichteten Autoantikörper der Patienten mit Myopathien den nicht konservierten C-terminalen Anteil des Moleküls und nicht die konservierte N-terminalen Region erkennen. Die Ursachen der Entstehung der Antikörper sind bisher nicht bekannt. PMS1 kann wie andere mit Myositis assoziierte und für die Myositis spezifische Antigene (PMS2, MLH1, DNA-PKcs, PARP, Mi-2, einige Aminoacyl-tRNA Synthetasen, SRP-72, U170K, PM-Scl) durch Granzym B gespalten werden (Casciola-Rosen et al. 1999, 2001). Es gliedert sich somit auch in die Reihe der Antigene ein, die Sequenzmotive enthalten, welche, von an der Apoptose beteiligten Enzymen erkannt werden. Da die gegen diese Antigene gerichteten Antikörper häufig mit bestimmten klinischen Phänotypen assoziiert sind, ist es denkbar, dass Gewebe- und Pathogenese-spezifische Faktoren an der Entstehung der Autoimmunphänomene beteiligt sind. Ob und in welcher Weise diese Antikörper gegen PMS1 pathologische Prozesse in den Geweben unterhalten, ist nicht bekannt.

Nachweismethoden

Radioimmunpräzipitation mit ^{35}S-Methonin-markierem *in vitro* transkribiertem und translatiertem PMS1 (Casciola-Rosen et al. 2001). Western Blot mit rekombinantem, bakteriell exprimiertem PMS1 (Hirano et al. 2005). Als Untersuchungsmaterial kann Serum oder Plasma verwendet werden.

Literatur

Casciola-Rosen LA, Pluta AF, Plotz PH, Cox AE, Morris S, Wigley FM, Petri M, Gelber AC, Rosen A: The DNA mismatch repair enzyme PMS1 is a myositis-specific autoantigen. Arthritis Rheum (2001); 44(2): 389 - 396 (PMID: 11229471).

Casciola-Rosen L, Andrade F, Ulanet D, Wong WB, Rosen A: Cleavage by granzyme B is strongly predictive of autoantigen status: implications for initiation of autoimmunity. J Exp Med (1999); 190(6): 815 - 826 (PMID: 10499920).

Hirano N, Butler MO, Guinan EC, Nadler LM, Kojima S: Presence of anti-kinectin and anti-PMS1 antibodies in Japanese aplastic anaemia patients. Br J Haematol (2004); 128(2): 221 - 223 (PMID: 15638857).

Silva FC, Valentin MD, Ferreira Fde O, Carraro DM, Rossi BM: Mismatch repair genes in Lynch syndrome: a review. Sao Paulo Med J (2009); 127(1): 46 - 51 (PMID: 19466295).